

**Zur Interpretation der Cholinesterase-Aktivität im Serum
(EC 3.1.1.8)**

Wilhelm Joos

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549006_0074

Aus dem Klinisch-Chemischen Institut des Städtischen
Krankenhauses München-Schwabing

Direktor: Professor Dr. med. Otto Wieland

Zur Interpretation der Cholinesterase-Aktivität
im Serum (EC 3.1.1.8)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wilhelm Joos
aus Lindenberg/Allgäu

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz. Dr. med. Walter G. Guder

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Fritz

Dekan: Professor Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung:



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.	Einleitung 1
1.1	Definition der Cholinesterasen 1
1.2	Historischer Überblick 3
1.2.1	Nachweis einer Cholinesterase 3
1.2.2	Nachweis von zwei verschiedenen Cholinesterasen im menschlichen Serum 3
1.3	Eigenschaften der Cholinesterasen 3
1.3.1	Gemeinsame Eigenschaften der Cholinesterasen 3
1.3.2	Unterschiedliche Eigenschaften der Cholinesterasen (11,183) 4
1.3.3	Spezielle Eigenschaften der Cholinesterase EC 3.1.1.8 4
1.4	Diagnostische Bedeutung der Cholinesterase 6
1.4.1	Leberdiagnostik 6
1.4.2	Anästhesie 7
1.4.3	Toxikologie 8
2.	Fragestellung 9
3.	Methode 9
3.1	Prinzip 10
3.2	Reagentien (162) 10
3.3	Testzusammensetzung und Endkonzentrationen (162) 11
3.4	Ausführung (162) 11
3.5	Meßbedingungen (162) 11
3.6	Berechnung 11
3.7	Normalbereich 11
3.8	Normalbereiche und Methoden aller anderen in den Tabellen enthaltenen Laborwerte 13
4.	Cholinesterase-Aktivitätsbestimmungen im 2.Halbjahr 1975 und Auswahlkriterien 14
5.	Verhalten der CHE-Aktivität bei Leberzell- schädigung 16
5.1	Die Leber als Syntheseort der Cholinesterase 16
5.1.1	Ergebnisse anderer Autoren 16
5.1.2	Versuch des Nachweises von CHE-Aktivität in menschlicher Leber 17
5.1.3	Diskussion 18
5.2	Eigene Beobachtungen bei ausgewählten Lebererkrankungen 19
5.2.1	Akute Virushepatitis 21
5.2.2	Kompliziert verlaufende Hepatitisformen 25
5.2.3	Leberzirrhose 30
5.2.4	Chronisch toxische Leberschädigung durch Alkohol 40
5.2.5	Gallenwegserkrankungen 46
5.2.6	Zusammenfassung zur Bedeutung der CHE- Bestimmung bei Lebererkrankungen 53
5.2.7	Albumin und CHE-Aktivität 55

6.	Verminderungen der CHE-Aktivität ohne Leberzellschädigung	58
6.1	CHE-Aktivitäten bei Gewichtsabnahme durch maligne Tumoren und bei O-Diät	60
6.1.1	CHE-Aktivitäten bei malignen Tumoren ohne Leberbeteiligung	60
6.1.2	Verlauf der CHE-Aktivität bei O-Diät	61
6.1.3	Diskussion	63
6.2	CHE-Aktivität und Lebermetastasen	64
6.2.1	Ergebnisse	65
6.2.2	Diskussion	65
6.3	CHE-Aktivität bei hämatologischen und lymphatischen Erkrankungen	66
6.3.1	Anämien	70
6.3.2	Leukämien	74
6.3.3	Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose)	81
6.3.4	Plasmozytom	88
6.4	CHE-Aktivitäten bei Nierenerkrankungen	90
6.4.1	Ergebnisse	90
6.4.2	Ergebnisse anderer Autoren	92
6.4.3	Diskussion der eigenen Beobachtungen	92
6.5	Durchfallerkrankungen	96
6.5.1	Ergebnisse	96
6.5.2	Diskussion	97
6.6	Hormoneinflüsse auf die CHE	97
6.6.1	Insulin	97
6.6.2	Schilddrüsenhormone	105
6.6.3	Weibliche Sexualhormone	107
6.6.4	Glucocorticoide	109
6.7	Medikamente und Strahlentherapie	112
6.7.1	Einleitung	112
6.7.2	Zytostatika	113
6.7.3	Carbamatverbindungen	116
6.7.4	Weitere Medikamente, die zu einer Verminderung der CHE-Aktivität im Serum führen können	117
6.7.5	Röntgenbestrahlung und CHE-Aktivität	118
6.8	Intoxikationen	118
6.8.1	Organische Phosphorverbindungen	118
6.8.2	CHE-Aktivität und Triethylblei	122
7.	Erhöhungen der CHE-Aktivitäten	122
7.1	Einleitung	122
7.2	Adipositas	123
7.3	Nephrotisches Syndrom	123
7.3.1	Ergebnisse	125
7.3.2	Ergebnisse anderer Autoren	125
7.3.3	Diskussion	125
7.4	Hyperlipämie und CHE-Aktivität	128
7.4.1	Einleitung	128
7.4.2	Ergebnisse	129
7.4.3	Ergebnisse anderer Autoren	136
7.4.4	Diskussion	137
8.	Zusammenfassung	139
9.	Literatur	144

1. Einleitung

Cholinesterasen sind Enzyme, welche die Hydrolyse von Cholinestern katalysieren (11). Hinter dieser einfachen Definition stecken eine Menge ungelöster Probleme, mit denen sich eine Vielzahl von Autoren seit über 40 Jahren auseinandergesetzt hat. Wichtige Daten und Informationen aus diesen Arbeiten sind im folgenden Einleitungskapitel dargestellt.

1.1 Definition der Cholinesterasen

Um den Einstieg in die Begriffsvielfalt der Cholinesterasen zu erleichtern, wird zuerst die Einordnung der Cholinesterasen nach den Empfehlungen der Kommission für Biochemische Nomenklatur erläutert (25). Dabei sind zwei Einteilungskriterien von besonderer Bedeutung (83):

1. Die Reaktionen und die sie katalysierenden Enzyme werden in 6 Hauptklassen unterteilt.

Innerhalb dieser Hauptklassen wird nach weiteren Unterklassen und Subunterklassen unterschieden.

2. Jedes Enzym wird mit einer systematischen Codenummer (EC-Nummer), die aus 4 Zahlen besteht, gekennzeichnet. Diese Nummer charakterisiert den Reaktionstyp in bezug auf die Klasse (1. Stelle), Unterklasse (2. Stelle), und die Subunterklasse (3. Stelle). Die 4. Stelle gibt die Einordnung dieses Enzyms in der Subunterklasse an.

Die Cholinesterasen sind demnach spezielle Carboxylesterasen, die die folgende Reaktion katalysieren (139):



Die Struktur von R und R' können dabei variieren (11). Für das Enzym EC 3.1.1.8 ist R meist ein kurzkettiger Säurerest und R' überwiegend Cholin.

Tab. 1

Erklärung der EC-Nummern am Beispiel der Cholinesterasen (25)

DEFINITION

ERKLÄRUNG DER EC-NUMMER

ENZYM:

Protein, das als Katalysator chem. Reaktionen, in biologischen Systemen wirkt.

HYDROLASEN:

EC 3.

Enzyme, die die Hydrolyse von Ester-, Glykosid-, Säureanhydrid-, -C-C-, C-Halogen-, oder P-N-Bindungen katalysieren. Eine Anzahl von Hydrolasen sind zugleich Transferasen.

Enzyme werden in 6 Hauptklassen eingeteilt (1. Stelle); die Hydrolasen sind als Klasse 3 zusammengefaßt.

ESTERASEN:

EC 3.1

Enzyme, die die Hydrolyse von Estern katalysieren.

Jede Hauptklasse wird in Unterklassen eingeteilt (2. Stelle); die Esterasen sind in der Unterklasse 1 zusammengefaßt.

CARBOXYLESTERASEN:

EC 3.1.1

Enzyme, die die Hydrolyse von Carboxylestern katalysieren.

Die Unterklassen werden in Subunterklassen eingeteilt (3. St.); die Carboxylesterasen sind in der Subunterklasse 1 zusammengefaßt.

CHOLINESTERASEN:

Systematischer Name:

EC 3.1.1.7

Acetylcholin Hydrolase

Reaktion:

Empfohlener Name:

Acetylcholinesterase

Acetylcholin + H₂O = Cholin + Essigsäure

Systematischer Name:

EC 3.1.1.8

Acylcholin Acyl-Hydrolase

Reaktion:

Empfohlener Name:

Cholinesterase

Acylcholin + H₂O = Cholin + entsprechende Säure

Diese Arbeit beschäftigt sich im weiteren mit dem Enzym EC 3.1.1.8 für das wir, nach der Empfehlung der Kommission für Biochemische Nomenklatur (25), den Trivialnamen Cholinesterase (Abkürzung CHE) verwenden.

1.2 Historischer Überblick

Aus der Vielzahl der Arbeiten, die zu der in 1.1 beschriebenen Einteilung der Cholinesterasen führten, wie sie im vorigen Kapitel beschrieben wurde, sollen die wichtigsten Befunde kurz berichtet werden.

1.2.1 Nachweis einer Cholinesterase

Stedman et al (1932), (239) konnten im Pferdeserum ein spezielles Enzym nachweisen, das Acetylcholin und andere Cholinester zu spalten vermochte.

1.2.2 Nachweis von zwei verschiedenen Cholinesterasen im menschlichen Serum

Alles und Hawes (1940), (4) zeigten, daß die im menschlichen Serum vorhandenen Acetylcholin-spaltenden Enzyme in zwei biochemisch und biologisch verschiedenen Gruppen einzuteilen sind. Es existieren demnach:

1. Eine wahre oder Acetylcholinesterase (EC 3.1.1.7).
2. Eine Cholinesterase (EC 3.1.1.8).

1.3 Eigenschaften der Cholinesterasen

1.3.1 Gemeinsame Eigenschaften der Cholinesterasen (8,139)

1. Beide Cholinesterasen zeigen eine relativ hohe Affinität zu cholinesterhaltigen Substraten.
2. Charakteristisch für beide Enzyme ist eine deutliche Hemmung ihrer Hydrolysefähigkeit durch:

- a) Organophosphatverbindungen: z.B. Diiso-Propylphospho-
fluorid (DFP) bewirkt in einer Konzentration von 10^{-6}
Mol/Liter eine irreversible Hemmung.
- b) Physostigmin (Eserin) hemmt bei 10^{-5} Mol/Liter reversibel.
Besonders die Hemmung durch Eserin unterscheidet die Cholin-
esterasen von anderen Esterasen (11).

1.3.2 Unterschiedliche Eigenschaften der Cholinesterasen (11,183)

Cholinesterase EC 3.1.1.8

- a) pH-Optimum 8,4 - 9,0
- b) hydrolysiert Ester nie-
derkettiger Fettsäuren,
höchste Affinität zu
Butyrylcholin (1,243).
Keine hohe Substratspe-
zifität, d.h. kein spe-
zielles Substrat bekannt.
- c) Substratüberschuß hemmt
nicht.
- d) Vorkommen:
Serum
Leber (Kap. 5)
In anderen Organen meist
histochemisch nachgewie-
sen (124,175,249,250)
z.B. Pankreas (93).

Acetylcholinesterase EC 3.1.1.7

- pH-Optimum 7,2
- hydrolysiert mit optimaler Ge-
schwindigkeit Acetylcholin,
während Benzoyl- bzw. Butyryl-
cholin nicht umgesetzt werden.
- Substratüberschuß hemmt.
- Vorkommen:
Nervengewebe
Erythrozyten
Im Serum in geringen Konzen-
trationen und in anderen
Geweben.

1.3.3 Spezielle Eigenschaften der Cholinesterase EC 3.1.1.8

1.3.3.1 Reinigung und Zusammensetzung

Das (37) reinigte die CHE durch Chromatographie auf DEAE-
Cellulose bei pH 4,0, isoelektrische Fokussierung und Gel-
filtration auf Sephadex G-200. Das Endprodukt war 13.000-fach

gereinigt und in einer Ausbeute von 54 %. Die CHE erwies sich als Glycoprotein mit ca. 11 % Kohlenhydraten und 3 % Sialinsäure (72).

1.3.3.2 Molekulargewicht

Über die Höhe des Molekulargewichtes gibt es unterschiedliche Angaben (139,137,72). Das (37) hat bei gereinigten Cholinesterasepräparaten mit Hilfe der Gelfiltration und der Ultrazentrifuge ein Molekulargewicht von 366.000 bestimmt.

1.3.3.3 Mobilität in der Elektrophorese

Die CHE wandert bei der Filterpapier-Elektrophorese bei pH 8,4 - 9,0 in der Region der α_2 - β Globuline (43, 106). Nach Behandlung mit Neuramidase zeigt die CHE eine eingeschränkte elektrophoretische Mobilität bei voll erhaltener enzymatischer Aktivität (139).

1.3.3.4 Isoenzyme

Zur Trennung von CHE-Isoenzymen wurden folgende Methoden angewendet (138, 139):

1. Elektrophorese (45,46,85,94)
2. Chromatographie (84,226)
3. Kinetische Methoden (138)

Bei Verwendung der verschiedenen Techniken wurden 2 - 11 Isoenzyme gefunden.

Die Natur der CHE-Isoenzyme ist nicht endgültig geklärt (106). Die meisten Autoren vertreten die Ansicht, daß die CHE-Isoenzyme Polymerisationsprodukte von Untereinheiten mit identischen enzymatischen Eigenschaften sind.

Die Tatsache, daß die elektrophoretischen Eigenschaften nach Neuraminidasebehandlung verloren gehen (139), deuten auf eine unterschiedliche Beladung mit Sialinsäure hin.

1.3.3.5 Haltbarkeit

Bei Lagerung von Serum erwies sich die CHE als stabiles Enzym. Bei 4° C war das Enzym im Citratplasma über 120 Tage stabil (105). Innerhalb einer Woche nahm die Aktivität im Serum weder bei -20° C noch bei +22° C deutlich ab.

1.3.3.6 Biologische Halbwertszeit

Über die Halbwertszeit der CHE gehen die Angaben in der Literatur weit auseinander. Jenkins (104) entdeckte ein Bantu-Schulmädchen, das keine nachweisbare CHE-Aktivität im Serum aufwies und bei dem ein homozygotes, stummes CHE-Gen nachgewiesen werden konnte (siehe Kap. 1.4.2). Er transfundierte ca. 460 ml Serum mit normaler CHE-Aktivität und konnte auf diese Weise eine Halbwertszeit von ca. 10 Tagen bestimmen.

Garry (66) injizierte ebenfalls einem Patienten mit einem homozygoten, stummen CHE-Gen Serum mit normaler CHE-Aktivität. Er berichtet von einer Halbwertszeit von 3 - 4 Tagen.

1.4 Diagnostische Bedeutung der Cholinesterase

Besondere Bedeutung erlangte die Bestimmung der CHE im Serum in der Diagnostik von Lebererkrankungen, in der Anästhesie und Toxikologie.

1.4.1 Leberdiagnostik

Antopol (6) fand 1938 bei Patienten mit Ikterus oder Gallenwegserkrankungen erniedrigte CHE-Aktivitäten im Serum. Dies war der Ausgangspunkt für viele Untersuchungen über die Bedeutung der CHE bei Erkrankungen der Leber und Gallenwege.

Grundlage für die Anwendung der CHE in der Hepatologie ist die Annahme, daß dieses Enzym in den Leberzellen synthetisiert wird. Eine Verminderung dieser Syntheseleistung bei Leberparenchymschaden führt demnach bei gleichbleibender Enzymelimination zu diesem Absinken der CHE im Serum.

1.4.2 Anästhesie

Seit 1951 wird die Substanz Succinyl-bis-cholin in der Anästhesie als Muskelrelaxans verwendet. Schon bald nach Anwendung dieses Medikamentes wurden Narkosezwischenfälle bekannt, die fast ausschließlich in einem verlängerten Atemstillstand bestanden. Kalow und Genest (110) erkannten einen Zusammenhang zwischen dem verlängerten Atemstillstand nach Gabe von Succinyl-bis-cholin und einer genetisch bedingten, atypischen Cholinesterase-Variante, die eine stark verminderte Hydrolysefähigkeit gegenüber Succinyl-bis-cholin besitzt.

1.4.2.1 Bestimmung der atypischen CHE

a) Dibucainnummer

Die Bestimmung der atypischen Cholinesterase erfolgt mit dem Hemmstoff Dibucain (Lokalanästhetikum). Diese CHE-Variante zeigt gegenüber Dibucain ein anderes Hemmverhalten als die normale CHE. Quantitativ wird dies durch die Dibucain-Nummer, abgekürzt DN-Nummer ausgedrückt (40,110,222).

$$\text{Hemmung in \%} = 100 - \frac{\text{CHE-Akt. mit Hemmer} \times 100}{\text{CHE-Akt. ohne Hemmer}}$$

Die DN-Nummer ist also die %-Hemmung der CHE durch Dibucain unter standardisierten Bedingungen. Die CHE-Aktivität wird bei diesem Test mit dem Substrat Benzoylcholin bestimmt.

Auf Grund der DN-Nummern kann man drei Gruppen von CHE-Typen unterscheiden:

1. DN über 70 : typische oder normale CHE
2. DN 40 - 70 : intermediäre CHE
3. DN unter 20 : atypische CHE

b) Fluoridnummer

Diese Enzymvariante ist durch eine geringere Empfindlichkeit gegenüber dem Hemmstoff Natriumfluorid gekennzeichnet; ausgedrückt wird dies durch die Fluorid-Nummer oder FN-Nummer. Die FN-Nummer gibt also die %-Hemmung der CHE-Aktivität in Gegenwart des Hemmstoffes Natriumfluorid an (271).

1.4.2.2 Übersicht der genetischen Varianten

Entsprechend dem Verhalten gegenüber Dibucain und Fluorid wurde folgendes Schema zur Genetik der CHE vorgeschlagen (40,71,222).

Tab. 2

PHENOTYP	Genotyp	%-Hemmung m.Dibucain	Aktivität μmol/min/ ml	Häufigkeit in der Be- völkerung
HOMOZYGOTE FORMEN:				
1. U : Usual	$E_1^U E_1^U$	80	8,44	ca. 96 %
2. A : Atypical	$E_1^a E_1^a$	22	1,90	ca. 0,05 %
3. F : Fluorid-resist.	$E_1^F E_1^F$	66	3,57	sehr selten
4. S : Silent	$E_1^S E_1^S$	0	0,03	ca. 0,001 %
HETEROZYGOTE FORMEN:				
5. AS :	$E_1^a E_1^S$	22	1,30	-
6. AF :	$E_1^a E_1^F$	49	3,65	-
7. FS :	$E_1^F E_1^S$	67	3,47	-
8. UA :	$E_1^U E_1^a$	62	5,84	ca. 3,6 %
9. UF :	$E_1^U E_1^F$	74	5,99	-
10. US :	$E_1^U E_1^S$	80	4,61	1 : 11000

1.4.3. Toxikologie

Wegen ihrer Hemmbarkeit durch Organophosphate wird die Serumcholinesterase zur Diagnose und Therapiekontrolle von Vergiftungen bestimmt (s. Kap. 6.8).

2. Fragestellung

Wegen seiner Bedeutung zur Erkennung chronischer Lebererkrankungen wurde in jüngerer Zeit empfohlen, die Cholinesterasebestimmung bei jedem Patienten durchzuführen (236). Dies führte zu einer raschen Zunahme der Cholinesterasebestimmungen im Klinisch-Chemischen Institut des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing. Die vorliegende Arbeit sollte dazu dienen, den diagnostischen Wert der Cholinesterasebestimmung im Serum kritisch zu überprüfen. Dabei kristallisierten sich drei Fragenkomplexe besonders heraus:

1. Treffsicherheit der CHE zur Erkennung von Lebererkrankungen.
2. Analyse der Ursachen von Verminderungen der CHE ohne nachweisbare Lebererkrankung.
3. Klinische Bedeutung von Erhöhungen der CHE.

3. Methode

Die beschriebenen Methoden zur Messung der Cholinesterase lassen sich in 4 Gruppen einteilen (12,183,276):

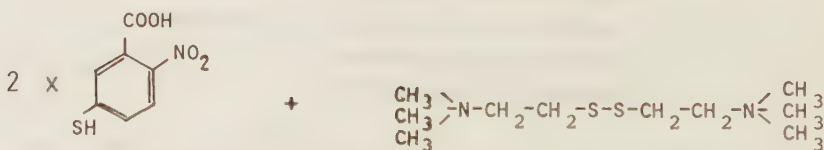
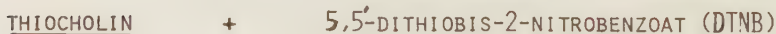
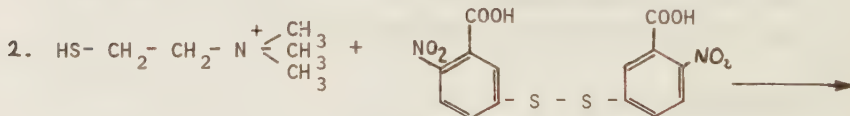
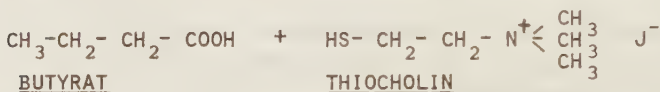
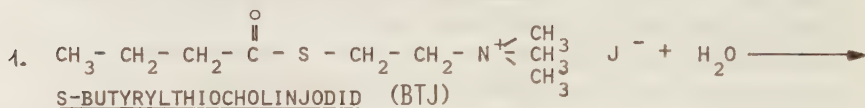
1. Gasometrische Methoden
2. Messung der pH-Änderung und Titrimetrie
3. Calorimetrische Methoden
4. Photometrische Methoden

Heute werden fast nur noch die photometrischen Methoden zur Bestimmung der Cholinesteraseaktivität angewendet (121,248, 261). Obwohl zur Messung verschiedene Substrate wie Acetyl-, Butyryl-, Propionylthiocholin benutzt werden, spielt es für die diagnostische Wertigkeit keine Rolle mit welchem Substrat die Cholinesteraseaktivität bestimmt wird (189,228).

In dieser Arbeit wurde zur Bestimmung der Cholinesteraseaktivität die kinetische Methode nach Knedel und Böttger (121) angewendet.

3.1 Prinzip

Die Cholinesterase katalysiert die Hydrolyse von S-Butyrylthiocholinjodid (BTJ); das freiwerdende Thiocholin bildet mit 5,5-Dithiobis-2-nitrobenzoat (DTNB) den gelben Farbstoff 5-Mercapto-2-nitrobenzoat, der ein Absorptionsmaximum bei 412 nm besitzt; aus der Geschwindigkeit der Extinktionszunahme läßt sich die Cholinesteraseaktivität bestimmen.



3.2 Reagentien (162)

1. 0,25 mM (DTNB) in 20 mM K-Phosphatpuffer pH 7,7
2. 120 mM S-Butyrylthiocholinjodid

3.3 Testzusammensetzung und Endkonzentrationen (162)

1000 μ l DTNB (1)	(0,25 mM)
10 μ l Serum	
Starten mit 50 μ l BTJ (2)	(5,66 mM)

3.4 Ausführung (162)

10 μ l Serum werden mit 1000 μ l Chromogen (Reagenz Nr.1) zusammen 5 Minuten bei 25°C inkubiert. Dann wird 50 μ l BTJ (Reagenz Nr.2) als Startreagenz dazugegeben, gemischt und die Extinktionszunahme gemessen.

3.5 Meßbedingungen (162)

Die Meßtemperatur beträgt 25°C; Filter Hg 436 nm; die Schichtdicke der Halbmikroküvetten beträgt 1 cm; Blende 2,5 x 5; der Registrierbereich ist E = 0 - 1 und der Papiervorschub 10 cm/Min.

3.6 Berechnung

Tang α x 5100 = U/l; 1 Internationale Enzymeinheit (U) ist die Enzymmenge, die in einer Minute 1 μ Mol Substrat unter Standardbedingungen umsetzt.

3.7 Normalbereich

1. Der Normalbereich der Cholinesterase beträgt nach Knedel und Böttger (121) 2500 - 6700 U/l, nach Szasz (228) 3000 - 9000 U/l. In der vorliegenden Arbeit wurden die Angaben des Reagentienherstellers (50), 3000 - 8000 U/l verwendet.
2. Die physiologische Streubreite der Cholinesteraseaktivität im Serum ist demnach sehr groß, für das einzelne Individuum hingegen in relativ engen Grenzen konstant (267). Daraus ergibt sich, daß die Enzymaktivität je nach Ausgangsaktivität bei einer Erkrankung entweder innerhalb des Normalbereichs oder unter die untere Normalgrenze abfallen kann.

Somit können wir definieren:

- a) Relative Verminderungen = Absinken der Aktivität innerhalb des Normalbereichs.
 - b) Absolute Verminderungen = Absinken der Aktivität unter die Normalgrenze.
3. Ab dem 1. Lebensjahr hat das Alter keinen Einfluß auf die Cholinesteraseaktivität (209, 221). Dabew (36) konnte bei Kindern im Alter von 3 bis 6 Jahren im Verhältnis zu Erwachsenen keine deutlichen Unterschiede bezüglich der Cholinesteraseaktivität feststellen.
4. Nach Vorhaus (255) spielt das Geschlecht für die Cholinesteraseaktivität keine Rolle. Szasz (228) berichtet hingegen, daß Männer eine im Mittel um 15 % höhere Cholinesteraseaktivität im Serum besitzen als Frauen. Dieser Befund ist jedoch ohne diagnostische Bedeutung.

3.8 Normalbereiche und Methoden aller anderen in den
Tabellen enthaltenen Laborwerte

Bezeichnung	Methode	Normalbereich
GOT	Standardmethode (A)	bis 19 U/l
GPT	Standardmethode (A)	bis 24 U/l
γ-GT	Szasz et al. (B)	Frauen bis 18 U/l Männer bis 28 U/l
AP	Standardmethode (A)	60 - 190 U/l
Bilirubin gesamt	Wahlefeld et al. (C)	bis 1,1 mg%
Prothrombin	Fibrometer	70 - 100 %
Harnstoff	Technicon (D)	20 - 50 mg%
Creatinin	Technicon (D)	0,7 - 1,2 mg%
Urin-Eiweiß	Biuret nach Fällung	bis 70 mg/24 h
Triglyceride	vollenzymatisch (E)	50 - 200 mg%
Cholesterin	vollenzymatisch (F)	bis 220 mg%
Elektrophorese	Gelman-Cellulose-Acetat	
Alb. rel. %	Poncean-S-Färbung	58 - 68,4 rel. %
Alb. g%	Vogel-Densitometer	3,77 - 5,82 g%
γ-Glob. rel. %		11,7 - 20,9 rel. %
γ-Glob. g%		0,76 - 17,8 g%
Gesamteiweiß	Technicon (D)	6,5 - 8,5 g%
Serum-Amylase	Ceska et al. (G)	70 - 300 U/l
Urin-Amylase	Ceska et al. (G)	100 - 2000 U/l
Erythrozyten	Coulter Counter-S	Frauen 3,9-5,3 Mill/μl Männer 4,3-5,9 Mill/μl
Hb	Coulter Counter-S	Frauen 12 - 16 g% Männer 14 - 18 g%
Leukozyten	Coulter Counter-S	4000 - 10.000/mm ³ (Rick 198)

(A) Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 10, 182 (1972)

(B) Szasz, G. et al., Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 12, 228 (1974)

(C) Wahlefeld, A.W. et al., Scand.J.Clin.Lab.Invest. 29, Suppl. 126, abstr. 11.12. (1972)

(D) Technicon Handbook, Modifizierungen für SMA 6 plus

(E) Boehringer Testvorschrift Ausgabe Januar 1976

(F) Flegg, H.M., Ann.Clin.Biochem. 10, 79 (1973)

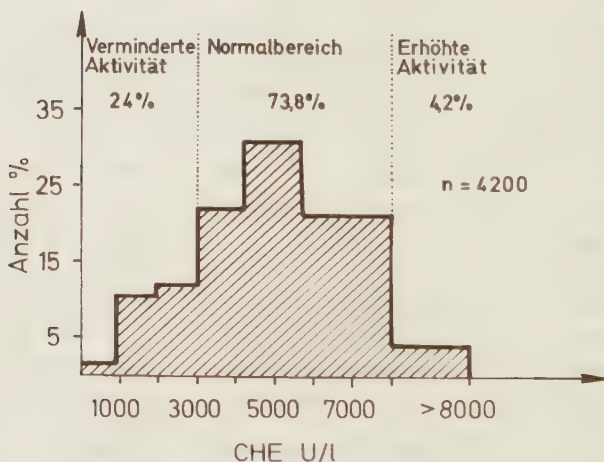
(G) Ceska, M. et al., Clin.Chim.Acta 26, 437 (1967) (Pharmacia)

Ergebnisse und Diskussion

4. Cholinesteraseaktivitätsbestimmungen im 2. Halbjahr 1975 und Auswahlkriterien

Im 2. Halbjahr 1975 wurden im Klinisch-Chemischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing ca. 4200 CHE-Bestimmungen durchgeführt. Von den Ergebnissen waren 73,8 % im Normalbereich, 24 % waren vermindert und 4,2 % oberhalb der Normalgrenze.

Abb.1 Verteilung der am Klinisch-Chemischen Institut im 2. Halbjahr 1975 gemessene Cholinesterase-Aktivitäten



Im gleichen Zeitraum wurden ca. 20.000 Patienten aufgenommen, so daß die Untersuchung maximal bei jedem 5. Patienten durchgeführt wurde. Pro Werktag wird die Untersuchung ca. 30 bis 40 mal durchgeführt.

Verminderungen der Cholinesterase sind häufiger als Erhöhungen. Dies ist wohl bedingt durch die Tatsache, daß die Cholinesterasebestimmung meist bei Verdacht auf Lebererkrankungen angeordnet wird. Die Tatsache, daß dennoch ca. 73 % der Werte im Normalbereich liegen, deutet darauf hin, daß die Untersuchung nicht sehr gezielt angeordnet wurde.

Aus allen Untersuchungen wurden für die eigene Studie folgende Ergebnisse ausgewählt:

1. Verminderungen der CHE-Aktivität
2. Cholinesteraseaktivität im Normalbereich bei pathologischen Aktivitäten anderer Serumenzyme, die eine Lebererkrankung anzeigen (GOT, GPT, γ -GT, alk.P.)
3. Alle Erhöhungen der Cholinesteraseaktivitäten

Um Zusammenhänge zu anderen klinisch-chemischen Parametern zu untersuchen und evtl. pathobiochemische Mechanismen aufzuzeigen, wurden über ca. 3 Monate zusätzlich die Cholinesteraseaktivität bei Seren bestimmt, die einem der folgenden Kriterien genügten (s. Kap. 6 und 7):

- a) Verminderung des Albumins unter 50,0 rel.%
- b) Erhöhung der Triglyceride über 300 mg%
- c) Akut dekompensierte Diabetiker mit Blutzucker über 500 mg%

Zusätzlich wurden noch folgende Fälle in einzelne Kapitel eingearbeitet:

- 1) Patienten unter Null-Diät (s. 6.1.)
2. Patienten unter Hämodialyse (s. 6.4.)
3. Patienten mit Hyperlipoproteinämie (s. 7.4.)
4. Patienten mit M. Hodgkin und Leukämie (s. 6.3.)

Von den 402 untersuchten Patienten hatten 162 oder 40,3 % eine verminderte CHE-Aktivität, 180 Patienten oder 44,8 % eine CHE-Aktivität im Normalbereich und 60 Patienten oder 14,9 % hatten eine absolut erhöhte CHE-Aktivität.

Von den 162 Patienten mit absolut verminderter Cholinesteraseaktivität war bei 90 Patienten eine primäre oder sekundäre Leberschädigung nachzuweisen; bei 72 Patienten (44 %) war weder aus Anamnese, noch aus anderen klinisch-chemischen bzw. histologischen Befunden eine Leberschädigung nachweisbar. Diese Tatsache scheint von besonderer Bedeutung für die Fragestellung nach dem Wert der Cholinesterase für die Aufdeckung von Leberkrankheiten. Diese Beobachtung war wesentliche Triebfeder für die eigenen Untersuchungen, da nach weit verbreiteter Ansicht die Spezifität der verminderten Cholinesterase zur Aufdeckung einer Leberzirrhose hoch ist (235, 236).

5. Verhalten der CHE-Aktivität bei Leberzellschädigung

Wie in Kapitel 1.4.1 ausgeführt wurde, wird die CHE üblicherweise bestimmt, um sich über die Syntheseleistung des Leberparenchyms zu orientieren. In den folgenden Kapiteln soll geprüft werden, ob die Bestimmung der CHE-Aktivität im Serum für die Diagnostik von Leberkrankheiten geeignet ist.

5.1 Die Leber als Syntheseort der Cholinesterase

5.1.1 Ergebnisse anderer Autoren

Voraussetzung für die Bedeutung der CHE in der Leberdiagnostik ist die Annahme, daß dieses Enzym vom Leberparenchym synthetisiert wird. Diese Annahme wird durch folgende Arbeiten gestützt:

1. Eine Vielzahl von Autoren, die bei Lebererkrankungen insbesondere bei Leberzirrhose eine Verminderung der CHE-Aktivität im Serum festgestellt haben (s. Leberkapitel). Prellwitz (189) z. B. stellte fest, daß bei Patienten mit endogenem und exogenem Leberausfallkoma die CHE-Aktivität kontinuierlich bis zum Tod abnimmt.

2. Goutier (1955), (75) konnte durch Gewebsfraktionierung die intrazelluläre Verteilung der CHE in der Rattenleber ermitteln; die CHE befindet sich demnach hauptsächlich in den Mikrosomen (40-60 %).
3. Svensmark (1965), (226) konnte durch Fraktionierung von menschlichem Lebergewebe ein Enzym isolieren, das in den elektrophoretischen und enzymatischen Eigenschaften mit der menschlichen CHE identisch ist.
4. Wescoe (1947), (265) stellte fest, daß die Regenerationsrate der Cholinesterase im Serum nach direkter irreversibler Hemmung mit Difluorophosphat bei Patienten mit Leberschädigung signifikant niedriger als bei Normalpersonen ist.

Demgegenüber stellen einige Autoren die Leber als Syntheseort der Cholinesterase in Frage:

1. In isoliert perfundierten Meerschweinchenlebern, die mit ausreichendem Aminosäureangebot versehen waren, wird keine Benzoylcholinesterase synthetisiert (22).
2. Pilz (180, 181, 182, 184, 185) konnte in Leberhomogenaten keine Cholinesteraseaktivität nachweisen.
3. Bei experimentell erzeugten Leberzellschädigungen durch Allylalkohol bei Ratten ist kein Abfall der Cholinesterase erfolgt (22).
4. Jakob (103) bestimmte die Cholinesteraseaktivität bei Hunden 24 Stunden nach Hepatektomie und konnte dabei keine Änderung der Cholinesteraseaktivität feststellen.

5.1.2 Versuch des Nachweises von Cholinesterase-Aktivität in menschlicher Leber

Wie aus dem Versuch in Tabelle 3 hervorgeht, konnten wir in einem mit Puffer 1:10 hergestellten Leberhomogenat keine nennenswerte Aktivität feststellen. Um auszuschließen, daß inaktive Vorstufen der Cholinesterase in der Leber syntheti-

siert werden, die erst durch menschliches Serum zu aktivieren sind, inkubierten wir Leberhomogenat mit menschlichem Serum. Dabei zeigte sich keine Veränderung der Aktivität des Serums durch Leberhomogenat.

Tab. 3 Cholinesterase-Aktivität im Homogenat aus gesundem menschlichem Lebergewebe

1 g einer histologisch gesunden menschlichen Leber (Sektionsmaterial), wurde 1:10 in 100 mM homogenisiert und unter den angegebenen Bedingungen in den Test eingesetzt.

	500 µl Homogenat + 500 µl Wasser CHE-Akt. (U/l)	500 µl Homogenat + 500 µl Serum CHE-Akt. (U/l)	500 µl Serum + 500 µl Wasser CHE-Akt. (U/l)
1. sofort messen	0	1900	1655
2. auf Eis gekühlt	89	1855	1600
3. bei 37°C, 30 Min. inkubiert	0	1800	1560
4. bei 37°C, 60 Min. inkubiert	89	1560	1560
5. bei 37°C, 120 Min. inkubiert	89	1655	1655

5.1.3 Diskussion

Obwohl auch im eigenen Versuch keine Cholinesteraseaktivität in der Leber nachzuweisen war, scheint die Leber als Synthesort nicht ausgeschlossen:

1. Die Leber als Synthesort könnte die Enzyme in einer inaktiven Vorstufe an das Blut abgeben.
2. Die Experimente mit perfundierter Leber haben generell eine schlechte Syntheseleistung von Serumproteinen.
3. Der negative Befund 24 Stunden nach Hepatektomie spricht keinesfalls gegen den Synthesort Leber, der Abfall kann

frühestens nach einer Halbwertszeit von 4 - 10 Tagen erwartet werden.

4. Aus ähnlichen Gründen muß bei toxischer Leberzellschädigung die Cholinesteraseaktivität nicht absinken (39).

Es scheint daher nicht widerlegt, daß die Cholinesterase ganz oder zum Teil in der Leber synthetisiert und in das Blut sezerniert wird.

5.2 Eigene Beobachtungen bei ausgewählten Lebererkrankungen

Von den insgesamt erfaßten 403 Patienten konnten wir bei 183 eine Leberzellschädigung feststellen. Davon hatten 90 Patienten (49,2 %) eine absolut verminderte Cholinesteraseaktivität; bei 79 Patienten (43,1 %) war die Cholinesteraseaktivität im Normalbereich und bei 14 Patienten (7,7 %) war sie absolut erhöht. Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß bei 50,8 % der Fälle mit Leberparenchymschädigung die Cholinesteraseaktivität nicht absolut vermindert war. In der Diskussion (Kap. 5.2.6) werden wir auf die diagnostische Empfindlichkeit und Spezifität der Cholinesterase eingehen.

In der folgenden Übersicht sind die 183 Patienten, bei denen wir eine Leberzellschädigung feststellen konnten, nach Diagnosen, Häufigkeit und Cholinesteraseaktivität geordnet.

Tab. 4 Diagnosen von 183 beobachteten Patienten mit klinisch-chemischen, laparoskopischen und histologischen Zeichen einer Lebererkrankung.

Diagnose	Cholinesterase im Serum			
	vermindert	normal	erhöht	gesamt
akute Virushepatitis	8	16	2	26
chron.persist. Hepatitis	1	2	0	3
chron.fibros. Hepatitis	0	12	2	14
chron.agr. Hepatitis	3	0	0	3
Leberzirrhose	16	3	0	19
Leberkoma	6	0	0	6
chron. Leberstaung	3	2	0	5
Lebermetastasen	7	1	0	8
Malignome mit fragl. Lebermetastasen	8	2	0	10
Gallenwegserkrankungen	5	9	2	16
unklare Hepatopathien	7	8	2	17
Verdacht a. Fettleber	1	2	0	3
alkoholtoxische Lebersch.	2	4	4	10
Foudroyant.verl.Hepatitis	0	1	0	1
Leberruptur	1	0	0	1
Mononukleose	0	1	0	1
Lupus erythematoses	0	1	0	1
unklarer Virusinfekt	0	1	0	1
toxische Hepatitis	0	1	0	1
Fettleber II	0	0	1	1
Leukämie	8	3	0	11
M. Hodgkin	2	1	0	3
chron. Cor pulmonale	1	1	1	3
Intoxikationen	2	1	0	3
Verdacht a. Leberzirrhose	1	1	0	2
Enteritis	2	0	0	2
Typhus	1	1	0	2
akute Pankreatitis	0	2	0	2
Tbc	2	0	0	2
postoperatives Absinken	1	0	0	1
subhepatischer Abszeß	1	0	0	1
Glioblastoma multiforme	1	0	0	1
V. a. Systemerkrankung?	0	1	0	1
Epidermolysis toxica acuta Lyell	0	1	0	1
Z.n. Strahlentherapie	0	1	0	1
Insgesamt	90 (49,2 %)	79 (43,1 %)	14 (7,7 %)	183

5.2.1 Akute Virushepatitis

Unter den Fällen mit normaler Cholinesteraseaktivität und pathologischen Transaminasen (Kriterium 2 der Auswahl) fanden sich 16 akute Hepatitisfälle. 8 Patienten hatten eine absolut verminderte Cholinesteraseaktivität und bei 2 Patienten mit abklingender Hepatitis war die Cholinesteraseaktivität erhöht.

5.2.1.1 Ergebnisse

Die Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der Cholinesteraseaktivität und GPT-Aktivität von 26 Patienten mit histologisch gesicherter akuter Virushepatitis.

5.2.1.2 Aussagen anderer Autoren

1. Fintelmann (57): Im Frühstadium einer akuten Virushepatitis kann die Cholinesterase gering erniedrigt sein; im allgemeinen bleibt sie aber im Normalbereich.
2. Vorhaus (256): Bei akuter Hepatitis ist der Cholinesterase-Spiegel beinahe immer subnormal, wenn die Erkrankung in klinischen Ikterus übergeht. Üblicherweise erfolgt ein kontinuierlicher Anstieg von niedrigen zu normalen Cholinesteraseaktivitäten.
3. Sailer (204): Sobald eine Hepatitis mit Ikterus einhergeht ist die Cholinesteraseaktivität immer erniedrigt.
4. Mann (155): Während der ersten Woche einer akuten Hepatitis hat die Cholinesterase die Tendenz zu erniedrigten Aktivitäten; unabhängig vom Ausgangswert erfolgte in 29 von 30 Fällen ein Anstieg der Cholinesteraseaktivität.
5. LaMotta (136): Die Cholinesteraseaktivität sinkt in der initialen Phase einer infektiösen Hepatitis ab und zeigt eine Tendenz zum Anstieg bei klinischer Besserung. 43 % zeigten initial eine erniedrigte Cholinesteraseaktivität.
6. Schmidt (235): Die Cholinesteraseaktivität ist oft kaum vermindert.

Tab. 5 Akute Virus-Hepatitis

Nr.	Typ	CHE-Aktiv. b. Aufnahme	Niedrigste CHE-Aktiv.	Höchste GPT-Akt.	CHE-Aktivität b. Entlassung
1	A	7560	7560	55	8830
2	A	7560	6290	1600	8830
3	B	5460	5100	1960	6290
4	A	4750	4750	800	5660
5	A	4750	4430	570	7280
6	B	4430	3310	1340	5280
7	A	3980	3980	298	5860
8	A	3700	3700	1850	5100
9	A	3700	3700	1800	5460
10	A	3570	3570	1840	5460
11	A	3570	2940	3800	4920
12	A	3570	2270	2100	4750
13	A	3570	3570	59	4125
14	A	3440	3440	2000	4590
15	B	3310	3310	2000	5100
16	B	3185	3185	1000	3980
17	B	2825	2670	3400	4530
18	A	2710	2595	895	4275
19	A	2595	2375	2560	3310
20	A	2595	2595	102	3980
21	A	2375	2375	370	3980
		$\bar{x}$: 3960	$\bar{x}$: 3700		$\bar{x}$: 5315
Protrahierte Verläufe:					
22	B	5460	3185	540	3440
23	B	4430	4430	2740	6860
24	B	3570	1655	850	2825
25	B	2710	2060	400	2940
26	B	1855	1085	1700	2485
		$\bar{x}$: 3605	$\bar{x}$: 2485		$\bar{x}$: 3710

7. Weber (262): Bei unkompliziert verlaufender Virushepatitis ist die Cholinesteraseaktivität im allgemeinen im Normalbereich; eine sich stets im Normalbereich bewegendende Cholinesteraseaktivität während einer akuten Hepatitis bedeutet einen unkomplizierten Verlauf.

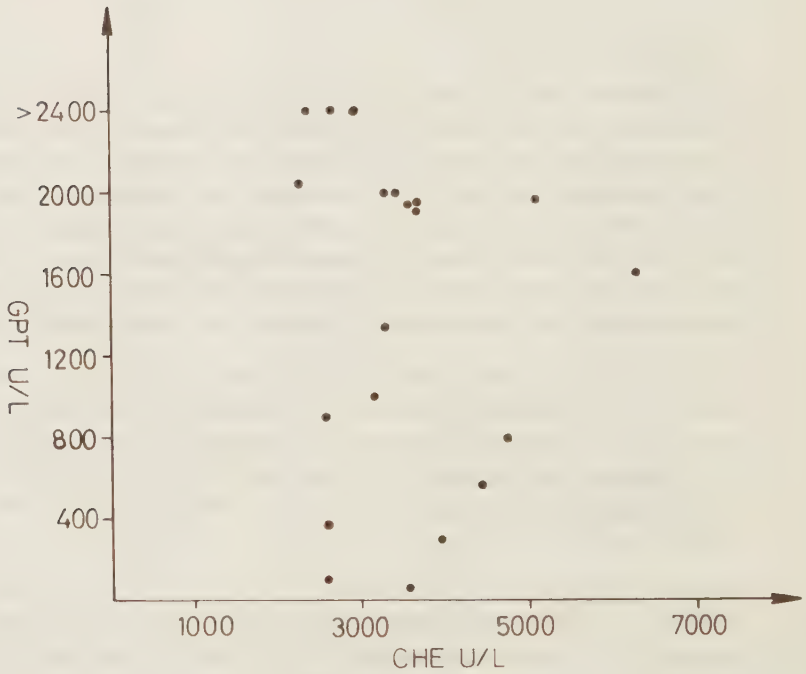
5.2.1.3 Diskussion

In allen Fällen war die Cholinesteraseaktivität bei Aufnahme niedriger als bei Entlassung, so daß angenommen werden kann, daß bei akuter Virushepatitis immer eine relative oder absolute Verminderung auftritt. Eine absolute Verminderung der Aktivität bei den 21 unkompliziert verlaufenden Fällen konnte in 33 % beobachtet werden. Offenbar sinkt bei unkompliziert verlaufender Hepatitis in der Mehrzahl der Fälle die Cholinesteraseaktivität nur relativ innerhalb des Normalbereichs ab.

Ob eine relative oder absolute Verminderung eintritt, scheint mehr von der Höhe der Cholinesteraseaktivität vor Erkrankung abzuhängen, als vom Schweregrad der Hepatitis. Wie Abb. 2 zeigt, ist zwischen der höchsten GPT-Aktivität als Maß für die Leberschädigung, und der Cholinesterase-Aktivität kein Zusammenhang erkennbar.

Dies Ergebnis scheint der Aussage von Weber (262) zu widersprechen, daß die Aktivität der Cholinesterase prognostische Bedeutung zu käme. Prognostisch von Bedeutung sind jedoch Verlaufsbeobachtungen, um den Anstieg der Cholinesteraseaktivität zu verfolgen. Bei den 21 unkompliziert verlaufenen Virushepatiden konnte in Übereinstimmung mit Mann in allen Fällen ein kontinuierlicher Anstieg der Cholinesteraseaktivität festgestellt werden. Der Aktivitätsanstieg betrug im Durchschnitt 44 % bezogen auf die tiefste Aktivität während des Verlaufes. Wie Tab.5 zeigt, muß man bei einem allmählichen Absinken der Cholinesteraseaktivität, bzw. einem Ausbleiben des Anstieges in den Normalbereich an einen protrahierten Verlauf denken.

Abb.2 Zusammenhang zwischen höchster GPT-Aktivität und niedrigster Cholinesterase-Aktivität bei 21 Patienten mit akuter Virushepatitis



Unsere Ergebnisse lassen nicht den Schluß von Sailer (204) zu, daß jede ikterisch verlaufende Hepatitis mit einer erniedrigten Cholinesteraseaktivität einhergeht. Die in unserer Aufstellung aufgeführten Patienten zeigten alle einen ikterischen Verlauf. Ein relatives oder absolutes Absinken ist also keinesfalls von einem ikterischen Verlauf abhängig.

Zusammenfassend läßt sich zwar aus dem Verlauf der Cholinesteraseaktivität bei akuter Virushepatitis eine Aussage machen, doch scheinen hierfür andere Serumenzyme, insbesondere die Transaminasen, besser geeignet, so daß die Notwendigkeit zur Cholinesterasebestimmung zur Diagnose und Prognose einer akuten Hepatitis nicht gegeben erscheint.

5.2.2 Kompliziert verlaufende Hepatitisformen

Eine akute Hepatitis kann, wenn sie nicht spontan ausheilt, folgende Verlaufsformen aufweisen:

1. Eine foudroyant verlaufende Form, die der akuten gelben Leberdystrophie entspricht und zum akuten Zerfall des Leberparenchyms führt (205).
2. Chronische Verlaufsformen, die nach Sandritter (206) sich in ca. 10 % der Fälle aus einer akuten Virushepatitis entwickeln. Man unterscheidet
auch die chronisch persistierende und
auch die chronisch aggressive Verlaufsform.

5.2.2.1 Foudroyant verlaufende Form

Nach unseren Auswahlkriterien mit normaler Cholinesteraseaktivität und pathologischen Transaminasen (Kriterium 2) erfaßten wir eine Patientin (Fall Nr. 1) mit einer foudroyant verlaufenden infektiösen Hepatitis. Bei Aufnahme war die Cholinesteraseaktivität noch im unteren Normalbereich und fiel dann kontinuierlich bis zum Todeseintritt ab. Wenn man eine normale Cholinesterase im Serum vor Erkrankung voraussetzt, und die

	NORMAL - BEREICH	DATUM					
		21.10.	22.10.	23.10.	24.10.	25.10.	
CHE	3000-8000 U/l	3570	3185	2710	2375	Tod	
GOT	bis 19 U/l	2380	360				
GPT	bis 24 U/l	5200	2280				
γ -GT	bis 18 U/l bis 28 U/l	84	-				
AP	60 - 190 U/l	237	172				
LAP	11-35 U/l	91	-				
LDH	80 - 240 U/l						
BILI - GES.	bis 1,1 mg%	9,1	10,8				
PI	70 - 100 %	unter 10					
TG	50 - 200 mg%						
CHOL.	bis 270 mg%						
ALB.-rel.%	58-68,4	64,1					
ALB.-g%	3,77 - 5,82	4,74					
γ -GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	20,2					
GES.-EIW.	6,5 - 8,5 g%	7,4					
HST	20 - 50 mg%						
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%						
ERYS							
Hb							
LEUKOS							

Patientin, 21 Jahre, Leberzerfallskoma, foudroyant verlaufende
infektiöse Hepatitis Typ B.

Am 16.10. Übelkeit, am 19.10.75 Sklerenikterus.

Tod am 25.10.75

Halbwertszeit von ca. 10 Tagen berücksichtigt, so war dieses Verhalten der Cholinesteraseaktivität zu erwarten. Wie bei der unkompliziert verlaufenden Hepatitis erlaubt auch hier die einmalige Bestimmung der Cholinesterase keine prognostische Aussage. Die Verlaufsbeobachtung ist jedoch von Bedeutung, denn sie zeigt ein kontinuierliches Absinken der Cholinesteraseaktivität bis zum Tode an. Ganz andere Befunde ergeben sich dagegen beim zirrhotischen Leberkoma (Kap. 5.2.3).

5.2.2.2 Chronisch aggressive Verlaufsform

Bei 3 Patienten mit erniedrigter Cholinesteraseaktivität (Auswahlkriterium 1) lautete die Diagnose chronisch aggressive Hepatitis. Aus den 2 dargestellten (Fall Nr.2 u. 3) Fällen lassen sich bezüglich der Cholinesteraseaktivität folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Ein rasches Abfallen, oder eine dauerhafte relative oder absolute Verminderung der Cholinesteraseaktivität bei einer Virushepatitis ist ein Hinweis auf einen komplizierten Verlauf, wenn nicht andere Ursachen für die Verminderung vorliegen (s.Kap.6).
2. Trotz der erheblichen Leberparenchymschädigung in Fall Nr.2 war die Cholinesteraseaktivität vor Ausbruch des akuten Schubes innerhalb des Normalbereiches. Dieser Befund stimmt mit Schmidt (235) und Mann (155) überein, die feststellen, daß bei chronischer Hepatitis die Cholinesteraseaktivität noch im unteren Normalbereich liegt.
3. Während des akuten Schubes zeigt die Cholinesteraseaktivität eine absolute Verminderung. Nach Abklingen des akuten Schubes folgt in Fall Nr. 2 ein Anstieg bis in den unteren Normalbereich.
4. Die Cholinesteraseaktivität kann auch wie im Fall Nr. 3 ähnlich wie bei einer Leberzirrhose (Kap. 5.2.3) dauernd absolut vermindert sein.

	NORMAL- BEREICH	DATUM					
		2.9.	22.9.	13.10.	27.10.	5.11.	
CHE	3000-8000 U/I	3700	-	2165	3060	3185	
GOT	bis 19 U/I	175	475	278	43	47	
GPT	bis 24 U/I	580	710	196	92	84	
γ -GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	210	-	72	128	113	
AP	60 - 190 U/I	331	280	313	233	167	
LAP	11-35 U/I	49	-	-	-	-	
LDH	80 - 240 U/I						
BILI - GES.	bis 1,1mg%	10,4	5,6	5,1	2,4	1,3	
PI	70 - 100 %	92	-	71	-	-	
TG	50 - 200mg%						
CHOL.	bis 270 mg%						
ALB.-rel.%	58-68,4	58,9	-	55,0	-	57,3	
ALB.-g%	3,77 - 5,82	4,29		3,79		3,55	
γ -GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	18,9		20,5		22,3	
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%						
HST	20 - 50 mg%						
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%						

Patient, 40 Jahre, 176/75 kg, Histologie: akuter Schub einer chronisch aggressiven Hepatitis Typ B von deutlicher Aktivität mit Einzelzellnekrosen und deutlichem Parenchymschaden.

	NORMAL- BEREICH	DATUM						
		16.10.75	22.10.	29.10.	11.11.	4.12.	16.12.	23.1.76
CHE	3000-8000 U/l	1955	1855	1755	1270	1085	1085	1270
GOT	bis 19 U/l	198	212	160	112	74	56	87
GPT	bis 24 U/l	244	240	170	122	62	55	65
γ -GT	bis 18 U/l bis 28 U/l	186	235	170	133	366	250	157
AP	60 - 190 U/l	322	367	327	271	770	492	386
LAP	11-35 U/l	49	-	-	39	-	-	-
LDH	80 - 240 U/l							
BILI-GES.	bis 1,1mg%	6,7	6,2	11,9	11,0	4,7	-	1,5
PI	70 - 100%	90	66	-	67	-	-	71
TG	50 - 200mg%							
CHOL.	bis 270 mg%							
ALB.-rel.%	58-68,4	49,3	-	44,8	-	36,1	39,4	42,6
ALB.-g%	3,77 - 5,82	3,25	-	2,87	-	2,24	2,36	2,68
γ -GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	27,8	-	28,6	-	41,1	34,6	32,5
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	6,6	-	6,4	-	6,2	6,0	6,3
HST	20 - 50 mg%							
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%							

Patient, 71 Jahre, adipös, Histologie: floride, chronisch aggressive Hepatitis Typ B, mit sehr starker Aktivität; keine Zirrhose.
Leberszintigraphie: unauffällig.

5.2.2.3 Zusammenfassung

1. Zusätzlich zu anderen Parametern wie Transaminasen ist die Bestimmung der Cholinesterase-Aktivität im Serum ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel, mit dem sich der Verlauf eines akuten Schubes bei einer chronischen (aggressiven) Hepatitis verfolgen läßt. Nach Schmidt (235) führt jeder akute Schub einer chronischen Hepatitis zum sofortigen Anstieg der Transaminasen, so daß die Bestimmung der Cholinesterase keine zusätzliche Information bringt.
2. Nach Abklingen des akuten Schubes steigt die Cholinesterase-Aktivität in Fall Nr. 2 wieder in den unteren Normalbereich an. Diese Tatsache bestätigt, daß trotz erheblichen Parenchymschadens die Cholinesterase-Aktivität im Serum nur relativ vermindert zu sein braucht. Die Transaminasen zeigen jedoch weiter den chronischen Verlauf der Erkrankung an.

5.2.3 Leberzirrhose

5.2.3.1 Eigene Beobachtungen

Unter den 162 Fällen mit absolut verminderter CHE-Aktivität wurde in nur 23 Fällen (14,2 %) eine Leberzirrhose bzw. ein zirrhotisches Leberkoma als Ursache gefunden. In drei weiteren Fällen sank die CHE-Aktivität erst im Verlauf in den absolut verminderten Bereich ab. Bezogen auf alle absolut verminderten CHE-Aktivitäten bei primären oder sekundären Lebererkrankungen (90 Fälle) war in 25,6 % eine Leberzirrhose die Ursache.

In der folgenden Tabelle Nr. 6 sind die CHE-Aktivitäten, Albumin- und γ -Globulin-Werte von 19 Patienten mit Leberzirrhose und von 6 Patienten mit zirrhotischem Leberkoma aufgeführt. Auf einen Patienten wurde verzichtet, da nur ein CHE-Wert vorhanden war.

Tab. 6 Cholinesterase, Albumin- und γ -Globuline bei Leberzirrhose

Nr.	CHE (U/l)	Aufnahme			Entlassung
		Alb.g%	γ -Glob.g%	γ -Glob.rel%	CHE (U/l)
1	807	3,00	2,51	35,9	807
2	807	2,09	2,45	39,5	3185
3	899	3,00	3,26	40,8	2060
4	899	2,59	2,19	34,2	1560
5	991	2,98	2,52	35,8	1560
6	1085	2,53	1,92	31,4	899
7	1175	2,47	2,05	39,2	1855
8	1175	2,73	2,05	28,9	1955
9	1175	2,58	1,61	24,0	1460
10	1955	3,66	1,73	24,3	2270
11	1955	-	-	-	1655
12	2165	3,70	1,49	22,9	4590
13	2270	3,67	3,35	39,0	2375
14	2595	3,60	1,72	25,6	2375
15	2825	-	-	-	1955
16	2940	3,46	2,82	36,1	2825
17	3700	3,73	2,86	34,4	2270
18	3840	4,07	1,87	23,6	2710
19	4590	4,12	1,84	23,6	2165
$\bar{x}$: 1990		$\bar{x}$: 3,18	$\bar{x}$: 2,24	$\bar{x}$: 2130	
Leberkoma:					Tod
20	716	2,49	3,67	47,7	807
21	716	3,22	2,85	36,5	716
22	716	2,44	1,73	31,2	626
23	899	2,66	2,29	38,1	446
24	991	3,15	3,01	41,3	807
25	1085	2,13	4,29	53,6	536
$\bar{x}$: 854		$\bar{x}$: 2,68	$\bar{x}$: 2,97	$\bar{x}$: 656	

5.2.3.2 Ergebnisse anderer Autoren

1. Weber (262): Bei Leberzirrhose sinkt die CHE-Aktivität unter die Norm ab. Dabei besteht eine strenge Beziehung zwischen CHE-Aktivität und Stadium um der Zirrhose.
2. Mann (155): Die CHE-Aktivitäten scheinen mit dem Stadium der Zirrhose gut zu korrelieren, obwohl andere Leberfunktions-teste empfindlicher sind.
3. LaMotta (136):
 - a) Bei der kompensierten Leberzirrhose sind die CHE-Aktivitäten entweder abnorm niedrig (44 %), oder im unteren Normalbereich.
 - b) Bei dekompensierter Zirrhose liegt in 85 % die CHE-Aktivität im Serum unterhalb des Normalbereiches.
4. Maier (154): Bei allen Zirrhosen ist die CHE-Aktivität erniedrigt; die Fermentaktivität ist umso niedriger, je größer das Ausmaß der Leberzellschädigung ist.
5. Kark (113): Eine dreimonatige Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose, Alkoholismus und einer schweren Ernährungsstörung, in Form einer Diät mit hohem Protein- und Kaloriengehalt, zeigte eine Zunahme der CHE-Aktivität.
6. Vorhaus (255,256): Chronische Lebererkrankungen werden gewöhnlich von Ernährungsstörungen begleitet, besonders bei alkoholischen Leberzirrhosen. Es ist deshalb zu vermuten, daß die niedrige CHE-Aktivität manchmal durch die Leberzellzerstörung und die Ernährungsstörung bedingt sein kann.
7. Fintelmann (57): Im Regelfall gilt für die Leberzirrhosen, daß die CHE-Aktivität umso niedriger ist, je fortgeschrittener das Leberleiden ist. Normale Aktivitäten sind möglich und bedeuten eine gute Prognose. Eine Differenzierung der verschiedenen Zirrhoseformen ist durch Bestimmung der CHE-Aktivität nicht möglich.

8. Schmidt (235): Bei den Zirrhosen liegt die CHE-Aktivität um 70 % der Norm bezogen auf die untere Normalgrenze und kann während akuter Schübe oder im Finalstadium auf 20 % absinken.

5.2.3.3 Eigener Diskussionsbeitrag

1. Die CHE-Aktivitäten im Serum bei Leberzirrhose sind bei 16 von 19 Patienten absolut erniedrigt; bei 3 Patienten erfolgte im Verlauf ein Absinken in den absolut verminderten Bereich. Diese Aussage stimmt im wesentlichen mit der anderer Autoren überein. Der Mittelwert der CHE-Werte bei Aufnahme liegt in Übereinstimmung mit Schmidt (235) bei ca. 66 % bezogen auf die untere Normalgrenze. Als Grund für diese absolute Verminderung der CHE-Aktivität wird allgemein die reduzierte Synthese der CHE in den Leberzellen angesehen. Folgende Mechanismen können alle zum gleichen Ergebnis führen:
- a) Verminderung des funktionsfähigen Leberparenchyms.
 - b) Verminderung der Syntheseleistung der Leberzelle durch toxische Einflüsse.
 - c) Verminderung der Proteinsynthese durch Eiweißmangel.
 - d) Verminderung der Sekretion von Serumproteinen.
2. Aus der Tabelle Nr. 6 lassen sich 3 Verlaufstypen ableiten:

a) Typ 1 : Fall Nr. 4

In drei Fällen konnten wir ein Absinken der CHE-Aktivitäten vom unteren Normalbereich in den absolut verminderten Bereich feststellen (Nr. 17, 18, 19). Dies bedeutet, daß bei Leberzirrhosen die CHE-Aktivität auch im unteren Normalbereich sein kann, und erst bei einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung und/oder einem Substratmangel in den absolut verminderten Bereich abfallen kann.

	NORMAL- BEREICH	DATUM			
		22.8. 75	7.11.	12.11.	24.11.
CHE	3000-8000 U/l	3840	3700	2825	2270
GOT	bis 19 U/l	21	33	29	46
GPT	bis 24 U/l	28	30	25	42
γ -GT	bis 18 U/l bis 28 U/l	120	91	78	-
AP	60 - 190 U/l	296	-	192	172
LAP	11-35 U/l				
LDH	80 - 240 U/l				
BILI - GES.	bis 1,1 mg %	n	-	-	-
PI	70 - 100 %	100	-	95	-
TG	50 - 200 mg %				
CHOL.	bis 270 mg %				
ALB.-rel. %	58-68,4	44,9	46,0	-	-
ALB.-g %	3,77 - 5,82	3,72	3,68	-	-
γ -GLOB.	11,7 - 20,9 rel. %	34,4	33,5	-	-
GES.-EIW.	6,5 - 8,5 g %	8,3	8,0	-	-
HST	20 - 50 mg %				
CREAT.	0,7 - 1,2 mg %				

Patientin, 50 Jahre, 150 cm/65 kg, BKS 48/91 mm n.W.;

Diagnose: Leberzirrhose

Laparoskopie: ausgeprägte Leberzirrhose mit Zeichen der beginnenden portalen Hypertension.

b) Typ 2 : Fall Nr. 5

In 30 - 60 % der Patienten mit Leberzirrhose tritt als Todesursache ein Coma hepaticum auf (205). Eine stark erniedrigte CHE-Aktivität, die gleichbleibt, oder weiter absinkt, wie in Fall Nr. 5, muß prognostisch in dieser Richtung gewertet werden. Bei den Patienten Nr. 20 - 25 in Tab. Nr. 6 mit zirrhotischem Leberkoma mit tödlichem Ausgang ist anzunehmen, daß in diesen Fällen, in denen kein Anstieg der CHE-Aktivität zu beobachten ist, die absolute Verminderung allein auf der fortgeschrittenen Zerstörung des Lebergewebes beruht.

c) Typ 3 : Fall Nr. 6

In 10 von 19 Fällen konnten wir bei Leberzirrhose mit stark erniedrigten oder erniedrigten CHE-Aktivitäten während der Verlaufsbeobachtung einen Anstieg der CHE-Aktivität um durchschnittlich 41 % beobachten. Dieser Anstieg der CHE-Aktivität kann auf folgende Faktoren zurückgeführt werden:

- a) Abklingen eines Verschlechterungsschubes, z.B. nach Absetzen einer schädlichen Noxe (Alkohol); (Tabelle Nr. 6, Pat. Nr. 12).
- b) Beseitigung eines Substratmangels (Fall Nr. 6); insbesondere der Substratmangel (Aminosäuren) scheint neben der Zerstörung des Leberparenchyms der wichtigste Faktor für die mangelnde Synthese der CHE zu sein. Auf diesen Zusammenhang werden wir in Kap. 6 näher eingehen.
- c) Wegfall der entzündlichen Komponente bei einer postnekrotischen Zirrhose.

Beim Wegfall dieser Faktoren wird die reale Synthese der CHE-Isoenzyme sichtbar, die die funktionsfähigen Leberzellen noch produzieren können. Ein Anstieg der CHE-Aktivität ist deshalb ein prognostisch günstiger Hinweis. Diese Tatsache bestätigt auch, daß eine kontinuierliche Verlaufsbestimmung wichtiger ist, als die Höhe einer absoluten Verminderung.

	NORMAL- BEREICH	DATUM						
		24.10.	28.10.	31.10.	3.11.	6.11.	7.11.	
CHE	3000-8000 U/I	1085	1085	1085	807	536	Tod	
GOT	bis 19 U/I	46	26	-	37	-		
GPT	bis 24 U/I	20	20	11	14	10		
γ -GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	111	-	61	28	23		
AP	60 - 190 U/I	225	200	179	113	69		
LAP	11-35 U/I							
LDH	80 - 240 U/I							
BILI-GES.	bis 1,1mg%	5,9	-	-	5,5	3,8		
PI	70 - 100 %	38	35	48	-	-		
TG	50 - 200mg%							
CHOL.	bis 270 mg%							
ALB.-rel.%	58-68,4	26,6		27,1	35,0			
ALB.-g%	3,77 - 5,82	2,13		2,25	2,49			
γ -GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	53,6		52,9	47,9			
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	8,0		8,3	7,1			
HST	20 - 50 mg%							
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%							

Patient, 28 Jahre, 176 cm/62 kg, chronischer Alkoholabusus

Diagnose: Coma hepaticum bei Fettzirrhose mit dystrophischem Schub
mit schwerster intra- u. extrahepatischer Cholestase
Tod durch Leberversagen und Varizenblutung.

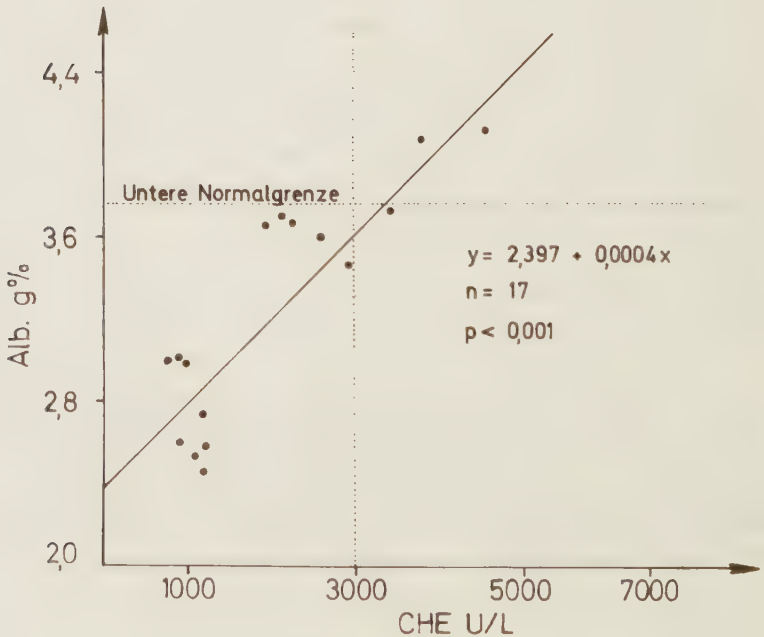
Obduktion: Hochgradige diffuse, großtropfige Verfettung der Leber-
zellen (80 %); erhebliche Zunahme des perportalen Binde-
gewebes und Umbau der Leberläppchen. Veränderungen ent-
sprechen einer Fettleberzirrhose mit geringer Cholestase.

	NORMAL- BEREICH	DATUM						
		19.8. 75	10.9.	30.9.	9.10.	3.11.	14.11.	
CHE	3000-8000 U/I	807	716	899	1270	2270	3185	
GOT	bis 19 U/I	50	20	9	-	12	-	
GPT	bis 24 U/I	33	10	9	-	15	-	
γ-GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	279	138	22	-	25	8	
AP	60 - 190 U/I	583	207	152	-	-	-	
LAP	11-35 U/I							
LDH	80-240 U/I							
BILI-GES.	bis 1,1mg%	-	-	n	-	n	-	
PI	70 - 100 %	67	-	91	-	-	83	
TG	50 - 200mg%							
CHOL.	bis 270 mg%							
ALB.-rel.%	58-68,4	33,7	29,3	-	39,9	47,2	-	
ALB.-g%	3,77 - 5,82	2,09	1,61		2,87	2,93		
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	39,5	40,6	-	33,7	26,9		
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%							
HST	20 - 50 mg%							
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%							

Patient, 54 Jahre, BKS 100/125 mm n.W.; innerhalb 4 Wochen 8 kg
Gewichtsverlust: ungeklärtes Malabsorptionssyndrom; Alkoholindex
200 gr/Tag
Laparoskopie: beginnende Leberzirrhose bei Verdacht auf chronische
Hepatitis.

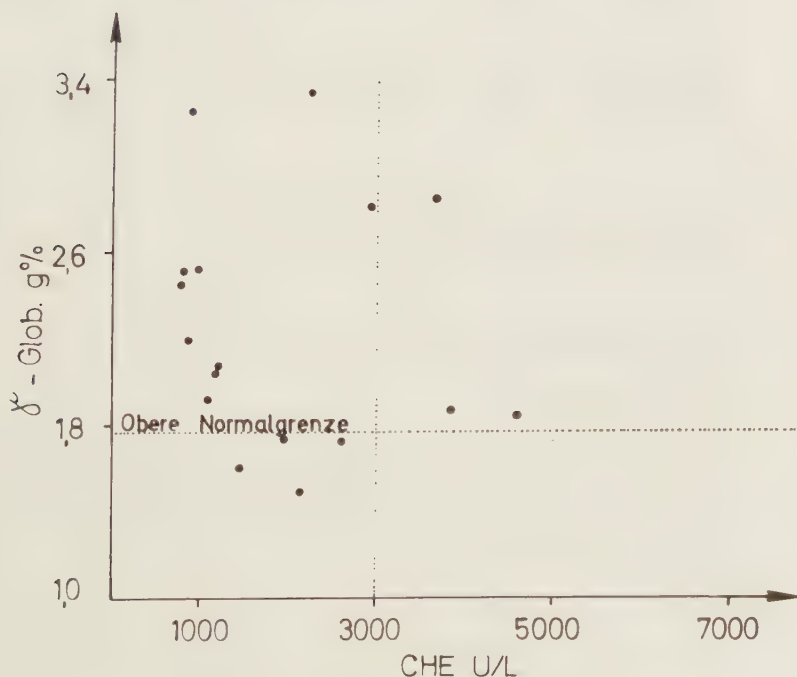
3. Das Albumin, das wie die CHE-Isoenzyme in der Leberzelle synthetisiert wird, ist, wie Abb. Nr.3 zeigt, in allen Fällen mit absolut erniedrigter CHE-Aktivität ebenfalls vermindert. Statistisch zeigt sich zwischen diesen beiden Parametern eine hoch signifikante Beziehung ($p < 0,001$). Über die Beziehung zwischen CHE-Aktivität und Albumin wird in Kap.Nr.5.2.7 ausführlicher berichtet.

Abb.3 Beziehung zwischen Cholinesterase-Aktivität und Albuminkonzentrationen von 17 Patienten mit Leberzirrhose



Als Ausdruck der chronisch entzündlichen Reaktion ist zwar in 13 von 17 Fällen das γ -Globulin-g% erhöht (Abb.Nr.4), aber ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der CHE-Aktivität und den γ -Globulinen in g% ist nicht vorhanden. Da die Immunglobuline nicht wie das Albumin und die CHE von Leberzellen, sondern von Plasmazellen synthetisiert werden, ist dieses unterschiedliche Verhalten erklärlich.

Abb.4 Beziehung zwischen γ -Globulinen (g%), und Cholinesterase-Aktivitäten im Serum bei 17 Patienten mit Leberzirrhose



5.2.3.4 Zusammenfassung

1. Im Verlauf einer Leberzirrhose ist im Regelfall mit einer absolut verminderten CHE-Aktivität zu rechnen; diese Verminderung ist auf mindestens 2 Faktoren zurückzuführen:
 - a) Auf das Ausmaß der Leberparenchymzerstörung.
 - b) Verminderte Syntheseleistung infolge eines Substratmangels. (Siehe Kap.6)
2. Die Bestimmung der CHE-Aktivität bei Verdacht auf Leberzirrhose ist demnach eine wertvolle Entscheidungshilfe zur Diagnose dieser Erkrankung. Da wir aber bei primären und sekundären Lebererkrankungen mit absolut verminderten CHE-Aktivitäten nur in 25,6 % eine Leberzirrhose ermittelt haben, ist auch hier ein breiteres Spektrum von klinisch-chemischen Untersuchungen zur Diagnosesicherung notwendig. Insbesondere kann die Abgrenzung gegen eine chronisch aggressive Hepatitis sehr schwierig sein. (Siehe Kap.5.2.2)
3. Für die Prognose der Leberzirrhose sind nicht nur der Grad der absoluten Erniedrigung der CHE-Aktivität, sondern auch der Verlauf von Bedeutung.

5.2.4 Chronisch toxische Leberschädigung durch Alkohol

5.2.4.1 Ergebnisse

Unter unseren Patienten waren 52 Fälle, bei denen chronischer Alkoholabusus als Ursache der Leberschädigung angegeben wurde. In der folgende Tabelle Nr. 7 sind diese Fälle zusammengefaßt.

Nr.	Klinische Diagnose	Histologie vorhanden	CHE U/l	GPT U/l	γ -GT U/l	TG mg%
1	Leberzirrhose, Malabsorpt.	+	807	29	279	132
2	Leberzirrhose	-	899	520	93	-
3	Leberzirrhose	+	899	21	122	63
4	Chron.fibros.Hepatitis	+	991	82	65	69
5	Leberzirrhose	+	991	38	54	165
6	Leberzirrhose	+	1085	20	111	70
7	Leberzirrhose	+	1175	8	117	89
8	Unklare Hepatopathie	-	2060	120	83	236
9	Unklare Hepatopathie	-	2165	27	1150	143
10	Leberzirrhose	+	2165	34	124	117
11	Leberzirrhose	+	2270	22	95	128
12	Chron.fibros.Hepatitis	+	2375	48	600	91
13	Unklare Hepatopathie	-	2375	13	94	154
14	V.a. Leberzirrhose	-	2485	80	35	97
15	Leberzirrhose	+	2710	50	530	117
16	Leberzirrhose	-	2825	10	209	60
17	Leberzirrhose	+	2940	10	75	140
18	Chron.fibros.Hepatitis Fettleber II	+	2940	10	-	213
19	Geringe Leberverfettung 15 %	+	3185	24	30	119
20	Geringe Leberverfettung chron.fibros.Hepatitis	+	3310	12	81	86
21	Beginnende Leberzirrhose	+	3440	59	1510	569
22	Mittelgradige Verfettung chron.fibros.Hepatitis	+	3980	24	88	293
23	Fettleber II-III großtropf. Verf. 25 % chron.fibros.Hepatitis	+	4125	62	1660	-
24	Unbekannte Hepatopathie	-	4125	28	14	122
25	Mäßiggrade Fettleber	-	4430	80	53	260
26	Fettleber II chron.fibros.Hepatitis	+	4590	87	1625	1410
27	Fettleber II großtropf. Verfettung 30 % chron.fibros.Hepatitis	+	4920	200	261	239

Nr.	Klinische Diagnose	Histologie	CHE U/l	GPT U/l	γ-GT U/l	TG mg%
28	Fettleber II Verfettung 70 % chron.fibros.Hepatitis	+	5100	23	83	61
29	Unklare Hepatopathie	-	5100	13	48	316
30	Unklare Hepatopathie	-	5460	78	340	3670
31	Fettleber I	+	5460	75	111	171
32	Unbekannte Hepatopathie	-	5860	8	34	160
33	Unbekannte Hepatopathie	-	6290	18	71	219
34	Unbekannte Hepatopathie	-	6520	91	61	361
35	Chron.fibros.Hepatitis	+	6760	70	605	155
36	Geringe Leberverfettung	+	7010	31	210	96
37	Chron.fibros.Hepatitis	+	7280	64	-	95
38	Mittelgrad. Verfettung chron.fibros. Hepatitis	+	7280	30	810	151
39	Unbekannte Hepatopathie	-	7280	7	31	357
40	Unbekannte Hepatopathie	-	7560	38	189	356
41	Fettleber II chron.fibros.Hepatitis	+	7560	61	122	203
42	Verfettung 20 % chron.fibros.Hepatitis	+	7560	38	680	124
43	Fettleber I - II	-	7560	108	202	83
44	Unbekannte Hepatopathie	-	8480	55	63	163
45	Unbekannte Hepatopathie	-	8830	8	26	112
46	Unbekannte Hepatopathie	-	9190	32	97	564
47	Fettleber II großtropf.Verfettung 40 % geringe port.Fibros.	+	9580	53	26	-
48	Geringe Leberverfettung chron.fibros.Hepatitis	+	9580	43	452	270
49	Chron.fibros.Hepatitis	+	10000	10	288	198
50	Verdacht auf Fettleber	-	10400	21	25	280
51	Verdacht auf Fettleber	-	10400	32	67	1555
52	Unklare Hepatopathie	-	10400	112	326	104

Entsprechend der CHE-Aktivität haben wir die Fälle in 5 Gruppen eingeteilt:

1. Gruppe I: starke absolute Verminderungen, CHE unter 1000 U/l
In 4 Fällen waren dies Leberzirrhosen, bei denen Komplikationen aufgetreten waren (Kap.5.2.3.).
In einem Fall war die Ursache der starken Verminderung eine chronisch fibrosierende Hepatitis mit einer Ernährungsstörung (Substratmangel). Im weiteren werden wir zeigen, daß eine chronisch fibrosierende Hepatitis allein keinesfalls zu einer absoluten Verminderung der CHE-Aktivität führt.
2. Gruppe II: absolute Verminderungen, CHE 1000 - 3000 U/l
Die 12 Fälle teilen sich auf in:
 - a) kompensierte Zirrhosen
 - b) alkoholische Hepatitis (chron. fibros. Hepatitis) mit
 - b₁) Übergang in Zirrhose
 - b₂) Ernährungsstörung
 - c) unklare Hepatopathie
3. Gruppe III: unterer Normalbereich, CHE 3060 - 4920 U/l
Die 10 Fälle teilen sich auf:
 - a) alkoholische Hepatitis mit unterschiedlichem Verfettungsgrad; Hyperlipoproteinämien;
 - b) Übergang in Zirrhose mit Hyperlipoproteinämie.
4. Gruppe IV: oberer Normalbereich, CHE 5100 - 7850 U/l
Die 16 Fälle teilen sich auf in:
 - a) alkoholische Hepatitis mit unterschiedlichem Verfettungsgrad; Hyperlipoproteinämien;
 - b) Leberzellverfettung unterschiedlichen Grades;
 - c) unklare Hepatopathie
5. Gruppe V: absolute Erhöhungen, CHE über 8160 U/l
Die 9 Fälle setzen sich wie Gruppe IV zusammen.

5.2.4.2 Diskussion

Aus der vorangehenden Gruppeneinteilung lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Bei einer chronisch fibrosierenden Hepatitis im Rahmen eines chronischen Alkoholmißbrauches sind CHE-Aktivitäten von absolut erniedrigten bis absolut erhöhten Aktivitäten möglich:
 - a) In der Regel ist bei einer chronisch fibrosierenden Hepatitis hinsichtlich der CHE-Aktivität eine Tendenz in den oberen Normalbereich oder zu absolut erhöhten Werten festzustellen. Die Leberzellen sind also trotz der chronisch fibrosierenden Entzündungsreaktion in der Lage, die CHE-Isoenzyme in ausreichender oder sogar überhöhter Menge zu produzieren. Dieses Ergebnis stimmt mit Fintelmanns (57) Beobachtung überein, daß bei Fettleber die CHE-Aktivitäten normal bis hochnormal sind, und besonders bei der frischen alkoholischen Fettleber gelegentlich erhöhte Werte auftreten.
 - b) Eine Tendenz in den unteren Normalbereich bzw. zu absolut erniedrigten CHE-Aktivitäten ist beim Übergang einer chronisch fibrosierenden Hepatitis in eine Zirrhose, oder beim Vorliegen einer zusätzlichen Ernährungsstörung (Kap.6) festzustellen. Weber (262) schreibt, daß die CHE beim Übergang Fibrose zur Zirrhose abzufallen beginnt, wobei im Fibrorestadium die Tendenz in den unteren Normalbereich vorliegt. Wie wir aufzeigen, können jedoch auch absolut erhöhte CHE-Aktivitäten bei chronisch fibrosierender Hepatitis auftreten (Fall Nr.7).
2. Beim Vorliegen einer Leberzirrhose bei chronischem Alkoholmißbrauch sind die CHE-Aktivitäten in der Regel absolut erniedrigt (Kap.5.2.3).

	NORMAL- BEREICH	DATUM					
		2.10. 75	3.10.	6.10.	14.10.	16.10.	
CHE	3000-8000 U/I	9580	9580	10000	8830	8480	
GOT	bis 19 U/I	25	-	30	-	23	
GPT	bis 24 U/I	43	-	52	-	35	
γ-GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	452	-	-	-	470	
AP	60 - 190 U/I	125	-	-	-	-	
LAP	11-35 U/I						
LDH	80 - 240 U/I						
BILI-GES.	bis 1,1mg%						
PI	70 - 100 %						
TG	50 - 200 mg%	270					
CHOL.	bis 270 mg%	249					
ALB.-rel.%	58-68,4	62,0					
ALB.-g%	3,77 - 5,82	5,27					
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	16,6					
GES.-EIW.	6,5 - 8,5 g%	8,5					
HST	20 - 50 mg%						
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%						

Patient, 35 Jahre, BKS 6/15, chronischer Alkoholabusus mit mindestens 6 Bier/Tag.

Leberhistologie: fibrosierende Hepatitis mit geringer Verfettung
5 - 10 %.

3. Der chronische Alkoholmißbrauch führt nicht nur zu einer Leberverfettung, sondern bewirkt oft auch eine Hyperlipoproteinämie. Wir werden in Kap. 7 auf den Zusammenhang zwischen Fettstoffwechselstörung und Erhöhung der CHE-Aktivität genauer eingehen.

5.2.4.3 Zusammenfassung

1. Die Bestimmung der CHE-Aktivität ist als Entscheidungshilfe zur Diagnose einer Fettleber, insbesondere zur Stadieneinteilung, wenig geeignet. Meist (in unseren Fällen bei 73 %) liegt die Enzymaktivität im Normalbereich; dies trifft auch für die chronisch fibrosierende Hepatitis zu.
2. Absolut erniedrigte CHE-Aktivitäten sind ein starker Hinweis auf das Vorliegen oder den Übergang in eine Zirrhose, wenn keine zusätzlichen Faktoren, wie z.B. Ernährungsstörungen vorliegen. (Kap. 6). Beim Übergang in eine Zirrhose kann sich die CHE-Aktivität aber auch im unteren Normalbereich befinden (Kap. 5.2.3). Absolut erhöhte CHE-Aktivitäten (9 Fälle) sind sowohl im Stadium der Leberzellverfettung, als auch bei chronisch-entzündlichen Reaktionen zu finden (siehe Fall Nr.7). In 4 der 9 Fälle mit absolut erhöhter CHE-Aktivität konnten wir eine Hyperlipidämie feststellen. Der Zusammenhang zwischen erhöhter CHE-Aktivität und Hypolipoproteinämie wird in Kap. 7.4 besprochen.

5.2.5 Gallenwegserkrankungen

Cholelithiasis ist eine häufig vorkommende Steinbildung (Cholesterin, Kalk, Gallefarbstoff) in den Gallenwegen, die oft mit Gallenblasenentzündung verbunden ist (127,205). Als Komplikation kann eine sekundäre Leberparenchymschädigung entstehen, wenn ein Verschluß der Gallenwege zu Cholestase führt.

5.2.5.1 Ergebnisse

In der Tabelle Nr. 8 sind die CHE-Aktivitäten von 16 Patienten mit benignen Gallenwegserkrankungen (Cholelithiasis und/oder

Cholecystitis) dargestellt, die durch klinisch-chemische Befunde, Cholecysto- bzw. Cholangiogramm und Anamnese diagnostiziert wurden.

Tab. 8 Enzymaktivitäten bei Patienten mit extrahepatischer Cholestase

Nr.	Aufnahme					Entlassung			
	CHE	PT	γ -GT	AP	Bili	CHE	PT	γ -GT	AP
1	8160	178	205	64	1,7	6760	36	71	127
2	8160	155	264	142	n	7280	232	266	138
3	7010	23	123	-	n	5280	9	-	139
4	6760	500	590	360	2,3	7850	22	-	150
5	5860	170	404	308	5,6	8180	57	91	-
6	5860	176	231	157	6,2	6070	353	40	158
7	5280	166	193	654	2,9	6070	36	151	360
8	5280	80	418	617	2,5	6070	38	193	342
9	4920	10	28	124	-	4920	-	-	-
10	4750	670	284	535	-	4125	10	159	451
11	3700	130	-	216	5,3	-	-	-	-
12	2940	22	108	190	n	2485	21	137	266
13	2710	11	60	405	1,1	3980	9	35	174
14	2710	63	384	296	7,7	2485	24	143	280
15	2845	98	57	333	-	-	-	-	-
16	2270	130	422	798	6,7	1755	27	187	677

5.2.5.2 Ergebnisse anderer Autoren

1. Weber (261): Bei akuten Gallenwegserkrankungen ist die CHE-Aktivität im Normalbereich. Erniedrigungen der CHE-Aktivitäten finden sich bei rezidivierenden Leiden mit gewisser bleibender Leberzellschädigung.
2. Maier (154): Die CHE-Aktivität bei Cholelithiasis ist mäßig erniedrigt bis hoch normal. Ein größerer Teil der Gallensteinträger hatte hoch normale oder leicht erhöhte Werte.
3. Fintelmann (57): Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege beeinflussen die CHE-Aktivität im Serum normalerweise nicht. Erst bei chronisch rezidivierenden Erkrankungen und sekundären Leberschädigungen kann man eine Herabsetzung der Enzymaktivität finden.
4. Schmidt (235): Die CHE-Aktivität ist bei Verschlussikterus lange Zeit normal. Eine deutlich erniedrigte CHE-Verminderung weist auf einen malignen Verschluss oder auf das Vorliegen einer biliären Zirrhose hin.
5. Weber (262): Im Normalbereich liegende CHE-Werte lassen eine sekundäre Leberparenchymschädigung ausschließen. Dagegen können über Jahre rezidivierende Gallenwegsentzündungen zu einem deutlichen Abfall der CHE-Aktivität führen.

5.2.5.3 Eigener Diskussionsbeitrag

1. Wie die Tabelle Nr. 8 zeigt, sind bei benignen Gallenwegserkrankungen absolut verminderte bis absolut erhöhte CHE-Aktivitäten möglich, wobei von 14 Fällen mit sekundärer Leberzellschädigung nur in 5 Fällen eine absolute Verminderung der CHE-Aktivität auftrat. Die meisten Autoren äußern die Ansicht (Kap.5.2.5.2), daß bei sekundären Leberschädigungen bei Gallenwegserkrankungen absolut erniedrigte CHE-Aktivitäten auftreten können. Wie Tabelle Nr. 8 und die Fälle 8 und 9 verdeutlichen, sind normale CHE-Aktivitäten nicht nur bei komplikationslosen Gallenwegserkrankungen, sondern auch bei sekundären Leberparenchymschädigungen (Transaminasen erhöht) zu finden. In den Fällen, in denen nach Besserung des klinischen Krankheits-

Fall Nr. 8

	NORMAL - BEREICH	DATUM					
		6.11. 75	11.11.	18.11.	1.12.	8.12.	
CHE	3000-8000 U/I	6760	7580	8160	7010	7850	
GOT	bis 19 U/I	205	24	14	10	13	
GPT	bis 24 U/I	500	98	22	20	25	
γ -GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	590	-	-	-	-	
AP	60 - 190 U/I	360	235	150	74		
LAP	11-35 U/I	109	64				
LDH	80 - 240 U/I						
BILI - GES.	bis 1,1mg%	2,3					
PI	70 - 100 %						
TG	50 - 200mg%	486	283	-	187		
CHOL.	bis 270 mg%						
ALB.-rel.%	58-68,4						
ALB.-g %	3,77 - 5,82						
γ -GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%						
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%						
HST	20 - 50 mg%						
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%						

Patientin, 53 Jahre, 162 cm / 94,7 Kg

Diagnose: 1. Adipositas

2. DM mit sek. Hyperlipoproteinämie Typ IV

3. intermittierender Steinverschluß

	NORMAL - BEREICH	DATUM					
		21.10.75	23.10.	3.11.			
CHE	3000-8000 U/I	5860	5280	8480			
GOT	bis 19 U/I	75	63	25			
GPT	bis 24 U/I	170	160	57			
γ -GT	bis 187 U/I bis 287	404	276	91			
AP	60 - 190 U/I	308	317				
LAP	11-35 U/I	95	70	37			
LDH	80 - 240 U/I						
BILI - GES.	bis 1,1mg%	5,6	2,0				
PI	70 - 100 %						
TG	50 - 200mg%	192					
CHOL.	bis 270 mg%						
ALB.-rel.%	58-68,4						
ALB.-g %	3,77 - 5,82						
γ -GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%						
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%						
HST	20 - 50 mg%						
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%						

Patientin, 35 Jahre, BKS 70/105;

Vor 4 Tagen kolikartige Schmerzen im rechten Oberbauch, Gelbfärbung von Haut und Skleren, heller Stuhl und dunkler Urin.

Diagnose: 1. Verschlussikterus bei Cholelithiasis
 2. Adipositas 163 cm/86 kg
 3. Cholestase mit Leberzellschädigung

	NORMAL- BEREICH	DATUM							
		20.11.75	11.12.	10.12.	7.1.76				
CHE	3000-8000 U/l	2710	3570	2940	3980				
GOT	bis 19 U/l	11	15	-	10				
GPT	bis 24 U/l	11	14	-	9				
γ-GT	bis 18 U/l bis 28 U/l	60	63	-	35				
AP	60 - 190 U/l	405	406	275	174				
LAP	11 - 35 U/l	59	56						
LDH	80 - 240 U/l								
BILI - GES.	bis 1,1 mg %	2,6	1,4	-	n				
PI	70 - 100 %								
TG	50 - 200 mg %								
CHOL.	bis 270 mg %								
ALB.-rel. %	58 - 68,4	50,6							
ALB.-g %	3,77 - 5,82	3,29							
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel. %	16,3							
GES.-EIW.	6,5 - 8,5 g %	6,5							
HST	20 - 50 mg %								
CREAT.	0,7 - 1,2 mg %								

Patientin, 67 Jahre, BKS 38/56, 152 cm / 42 kg;
 seit Mai 75 Schwäche, Inappetenz, Gewichtsverlust, keine Bestätigung
 eines Tumors.

Diagnose: 1. Zustand nach Verschlussikterus bei Cholelithiasis
 2. Herzinsuffizienz
 3. Hypothyreose unklarer Genese

bildes ein Anstieg der CHE-Aktivität erfolgte, kann man annehmen, daß die sekundäre Leberschädigung eine relative CHE-Verminderung bewirkt hat. Als Regelfall gilt demnach, daß die komplikationslos verlaufende Cholelithiasis zu CHE-Aktivitäten im Normalbereich oder zu erhöhten Aktivitäten führt, und daß bei sekundären Leberparenchymschädigungen die CHE-Aktivität in der Mehrzahl der Fälle nur relativ vermindert ist. Keinesfalls können wir uns der Meinung von Weber (154) anschließen, daß im Normalbereich liegende CHE-Aktivitäten eine sekundäre Leberparenchymschädigung ausschließen.

2. Ob bei einer sekundären Leberschädigung bei Gallenwegserkrankungen eine absolute Verminderung der CHE-Aktivität auftritt (Pat.Nr.12-16 in Tab.8) hängt von verschiedenen Faktoren ab, die in Kap. 6 dargestellt sind. Im Fall 10 sind die CHE-Aktivitäten und das Albumin absolut vermindert, obwohl die Transaminasen keine Leberzellschädigung anzeigen. Wie aus der Anamnese ersichtlich ist, ist bei dieser Patientin eine Inappetenz mit deutlichem Gewichtsverlust aufgetreten. Auf den Zusammenhang zwischen Substratmangel und verminderter CHE-Synthese werden wir in Kap. 7 näher eingehen.
3. Bei drei Patienten fanden wir entweder bei Aufnahme (Nr.1, 2 in Tab.8) oder nach Abklingen der akuten Symptomatik (Nr.5 in Tab.8; Fall Nr.9) absolut erhöhte CHE-Aktivitäten. In Kap. 7 werden wir auf die mögliche Ursache einer erhöhten CHE-Aktivität bei Cholelithiasis näher eingehen.

5.2.5.4 Zusammenfassung

1. Bei Gallenwegserkrankungen auftretende sekundäre Leberparenchymschädigungen führen normalerweise nur zu relativen Verminderungen der CHE-Aktivität im Serum.
2. Ob eine relative oder eine absolute Verminderung durch die sekundäre Schädigung der Leberzellen auftritt, ist von verschiedenen Faktoren abhängig, die wir in Kap.5.2.6 aufgeführt haben. In vielen Fällen dürfte erst das Zusammenwirken mehrerer

Faktoren zu einer absoluten Verminderung der CHE-Aktivität im Serum führen.

3. Zur Diagnose von Gallenwegserkrankungen wie auch von möglichen sekundären Leberschädigungen ist die Bestimmung der CHE-Aktivität ungeeignet, da in den meisten Fällen nur relative Verminderungen auftreten. Es wären allenfalls Verlaufskontrollen denkbar, für die aber andere Parameter wie Transaminasen, γ -GT, AP-Isoenzyme, LP-X, LAP, besser geeignet sind.

5.2.6 Zusammenfassung zur Bedeutung der CHE-Bestimmung bei Lebererkrankungen

1. Bei den von uns nach den Auswahlkriterien in Kap.4 erfaßten 402 Patienten, wurde in 183 Fällen eine Leberzellschädigung festgestellt. Von diesen 183 Patienten hatten nur 90 eine absolut verminderte CHE-Aktivität. Ausgehend von diesen Daten, konnten wir für die CHE hinsichtlich Lebererkrankungen eine diagnostische Empfindlichkeit (27) von 0,49 und eine diagnostische Spezifität (27) von 0,67 ermitteln. Eine diagnostische Empfindlichkeit von 0,49 bedeutet, daß mit Hilfe der CHE-Aktivität nur mit 49 %iger Sicherheit, Lebererkrankungen richtig erkannt werden. Eine diagnostische Spezifität von 0,67 sagt aus, daß es nur in 67 % der Fälle gelingt, mit der CHE-Aktivitätsbestimmung Lebergesunde richtig auszuschließen.

Bei den 90 Patienten mit Leberzellschädigung und absolut verminderter CHE-Aktivität war bei 19 (21 %) ein zusätzlicher Faktor (Kachexie) aufgetreten, so daß man in diesen Fällen annehmen kann, daß die absolut verminderte CHE-Aktivität nicht allein auf die Leberzellverminderung zurückzuführen ist (Kap.6). Zur Diagnosestellung einer Schädigung des Leberparenchyms sind daher andere Enzymbefunde (GOT/GPT) wichtiger, da sie eine Schädigung direkter anzeigen, und die CHE-Aktivität in vielen Fällen nur eine relative Verminderung aufweist, d. h. das Leberparenchym trotz der Schädigung in der Lage ist, die CHE-Isoenzyme in ausreichender Menge zu produzieren. (z.B. akute Virushepatitis, chronisch fibrosierende Hepatitis,

sekundäre Leberzellschädigung bei Cholelithiasis).

Ausnahmen von dieser Regel sind:

- a) Leberzirrhose: Bei allen 23 Fällen war entweder bei Aufnahme oder im Verlauf die CHE-Aktivität absolut vermindert (Kap. 5.2.3.)
 - b) Bei chronischem Alkoholmißbrauch, um eine Leberzirrhose auszuschließen (Kap.5.2.4).
2. Von insgesamt 162 Patienten mit absolut verminderter CHE-Aktivität im Serum konnten wir bei 72 Fällen (44 %) keine Leberzellschädigung nachweisen. Aus diesen Daten ergibt sich ein predictive value (27) von 0,55, d.h. bei einer absolut verminderten CHE-Aktivität liegt nur mit 55 %iger Wahrscheinlichkeit eine Lebererkrankung vor. Ein absolut erniedrigter CHE-Wert darf daher keinesfalls nur in Richtung auf eine mangelnde Syntheseleistung infolge einer Schädigung von Leberzellen gesehen werden. Eine isoliert absolut verminderte CHE-Aktivität ohne sonstige pathologischen Leberenzyme macht eine andere Ursache als eine Leberzellschädigung wahrscheinlich. Diese Fälle sind in Kap. 6 dargestellt.
3. Wie wir in Kap. 5.2 aufzeigen konnten, bewirkt auch bei Lebererkrankungen oft erst das Zusammentreffen verschiedener Faktoren, eine absolute Verminderung der CHE-Aktivität im Serum; absolutes oder relatives Absinken der CHE-Aktivitäten ist demnach abhängig:
- a) Von der Höhe der CHE-Aktivität vor Erkrankung;
 - b) Vom Ausmaß und der Dauer der Leberzellschädigung;
 - c) Vom Vorliegen anderer Faktoren, die zum Absinken der CHE-Aktivität im Serum führen können (Kap.6).
4. Abschließend lassen sich für die Bestimmung der CHE-Aktivität zur Diagnose und Prognose von Lebererkrankungen zwei Grundsätze ableiten:
- a) Erst innerhalb eines, je nach Krankheitsbild verschiedenen Musters klinisch-chemischer Parameter ist die Bestimmung

bzw. Bewertung einer CHE-Aktivität sinnvoll, wobei die Indikation zur CHE-Bestimmung in erster Linie bei Leberzirrhose gegeben ist.

- b) Entscheidend sind Verlaufsbeobachtungen, da sie erlauben, relative Verminderungen zu erkennen und bei Virushepatitiden und Leberzirrhosen prognostische Aussagen ermöglichen.

5.2.7 Albumin und CHE-Aktivität

Der Zusammenhang zwischen der Albumin-Konzentration und der CHE-Aktivität im Serum hat verschiedene Autoren im wesentlichen aus zwei Gründen beschäftigt:

1. Beide Proteine werden in der Leberzelle synthetisiert, wobei wahrscheinlich die Mikrosomen den Syntheseort darstellen (28).
2. Bei verschiedenen Krankheitszuständen wie z.B. Leberzirrhose (Kap.5.2.2), malignen Tumoren (Kap. 6.1) oder Blutkrankheiten (Kap. 6.3), u.a. können beide Proteine im Serum vermindert sein.

5.2.7.1 Ergebnisse anderer Autoren

Über die Art des Zusammenhangs zwischen diesen beiden Proteinen sind unterschiedliche Meinungen zu finden:

1. Faber (52): Zwischen Albumin und der CHE-Aktivität besteht eine enge lineare Beziehung. Faber leitete sogar eine Formel ab, mit der sich angeblich aus der Albuminkonzentration die CHE-Aktivität berechnen läßt.

$$\text{CHE} = 45 \times \text{Albumin} - 95 \text{ Units}$$

2. Wetstone (268): Bei 275 Fällen zeigte sich eine direkte proportionale Beziehung. Er stellte aber einschränkend fest, daß innerhalb des Albumin-Normalbereichs auch erniedrigte CHE-Aktivitäten möglich sind.
3. Begum (17): Patienten mit Proteinmangelernährung haben niedrige Albumin- und CHE-Spiegel, wobei die Patienten mit den niedrigsten

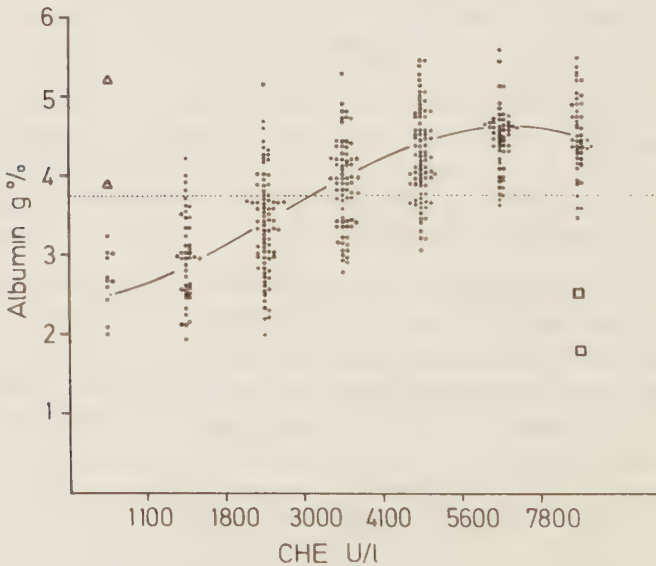
Serum-Albuminspiegeln keineswegs die niedrigsten CHE-Aktivitäten aufweisen.

4. Wetstone (267): Zwischen CHE-Aktivität und Albuminkonzentration besteht eine inkomplette lineare Beziehung.

5.2.7.2 Ergebnisse

Die Abbildung Nr. 5 zeigt die Beziehung zwischen CHE-Aktivität und Serumalbumin in g% von 397 Patienten.

Abb.5 Beziehung zwischen Cholinesterase-Aktivitäten und Albuminkonzentrationen (g%) im Serum



- ◻ Nephrotisches Syndrom
▲ Intoxikation mit CHE-Hemmer

Bei 397 Patienten, bei denen nach der Klinikaufnahme Albumin und CHE gemessen wurden, sind die CHE-Werte in 7 Klassen zusammengefaßt und der Albuminkonzentration gegenüber gestellt.

5.2.7.3 Diskussion

Wie die Abb. Nr.5 zeigt, ist bei absolut verminderter CHE-Aktivität auch in 79,3 % das Albumin vermindert. Liegt die CHE-Aktivität im Normalbereich, finden wir in 27,9 % ein vermindertes Albumin in g%. Im übrigen zeigt die Abb. Nr.5 das parallele Verhalten zwischen CHE-Aktivität und Albumin sehr deutlich.

Obwohl eine deutliche Korrelation zwischen Albumin und CHE-Aktivität nachweisbar ist, scheint die CHE-Synthese und die Albuminsynthese nicht so eng verknüpft, daß sie in gegenseitiger Abhängigkeit verbunden sind. Gegen eine kausale Verbindung sprechen folgende Beobachtungen:

- a) Dietz (41) zeigte, daß Personen mit angeborener Analbuminämie eine normale CHE-Aktivität im Serum haben. Für die Synthese der CHE-Isoenzyme ist der Albuminspiegel im Serum offensichtlich ohne Bedeutung. Weiterhin besitzen Patienten mit einem stummen, homozygoten Gen für die CHE, also einem angeborenen Enzymmangel (Kap. 1.4.2), einen normalen Albuminspiegel im Serum.
- b) Bei einer 6-wöchigen Nulldiät sinkt die CHE-Aktivität um durchschnittlich 23,5 % ab, während die Albuminwerte im Mittel nicht verändert sind (Kap. 6.1.2).

Starke Diskrepanzen zwischen dem Verhalten der CHE-Aktivität und dem Albuminspiegel finden sich bei folgenden Krankheitsbildern:

- a) Direkte Hemmung der CHE z.B. bei Intoxikation durch Cholinesterasehemmer (Kap. 6.8).
- b) Erhöhte CHE-Aktivitäten und stark erniedrigte Albuminkonzentrationen beim nephrotischen Syndrom (Kap. 7.3).

6. Verminderungen der CHE-Aktivität ohne Leberzellschädigung

In diesem Kapitel soll dargestellt werden, daß außer Erkrankungen des Lebergewebes noch andere Faktoren von Bedeutung sind, die zu einer Verminderung der CHE-Aktivität im Serum führen. Von den 162 Patienten mit absolut verminderter CHE-Aktivität waren bei 72 (44 %) keine Lebererkrankungen feststellbar. Diese Fälle sind in der folgenden Tabelle Nr. 9, soweit es sich aus den Krankengeschichten ergab, in Krankheitsgruppen zusammengefaßt.

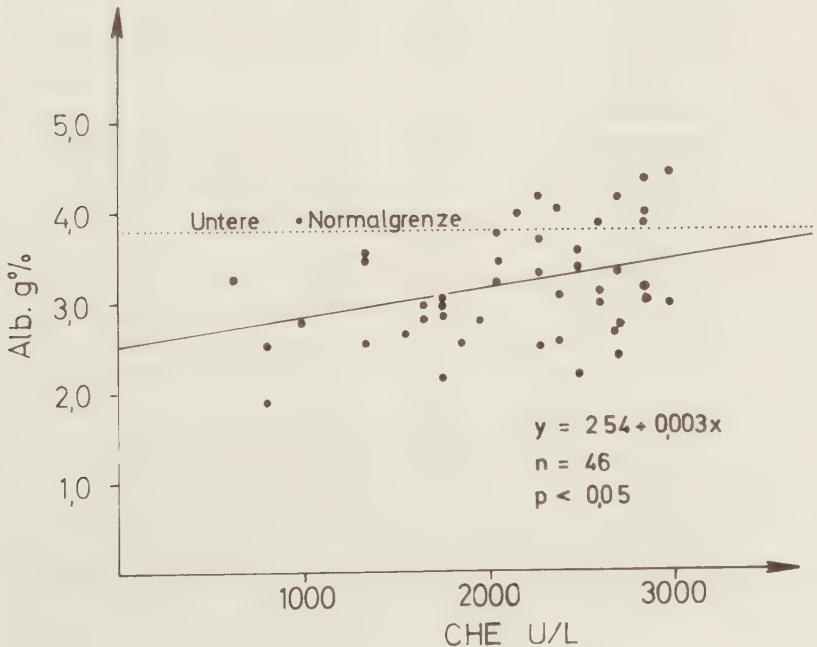
Tabelle Nr. 9

<u>Anzahl der Fälle</u>	<u>Krankheitsgruppen</u>
21 (29,1 %)	Hämatologische Erkrankungen
12 (16,6 %)	Karzinome
5	Herzinsuffizienz
5	chronische Niereninsuffizienz
4	Diabetes mellitus
4	postoperatives Absinken
3	Pankreatitis
3	Durchfallerkrankungen
3	Cerebralsklerose
2	Intoxikationen
2	Apoplexie
2	Asthma bronchiale
1	Kaplan-Syndrom
1	Koma nach Schädeltrauma
1	Pickwickier-Syndrom
1	Tuberkulose
1	fibrinöse Peritonitis
1	akutes Nierenversagen

Um festzustellen, ob die Verminderung der Cholinesterase-Aktivität Ausdruck einer katabolen Stoffwechselsituation ist, wurde die Albuminkonzentration als weiteres Serumprotein herangezogen.

Bei 45 dieser 72 Fälle wurde gleichzeitig mit der CHE-Aktivität auch das Albumin bestimmt. Das Ergebnis in Abb.Nr.6 zeigt, daß in der Mehrzahl der Fälle (77,8 %) das Albumin ebenfalls absolut vermindert war. (Kap.5.2.7), jedoch ergab sich keine deutliche Abhängigkeit zwischen dem Grad der Verminderung beider Parameter.

Abb.6 Beziehung zwischen Cholinesterase-Aktivitäten und Albuminkonzentrationen im Serum bei Patienten mit verminderter Cholinesterase ohne Lebererkrankung



6.1 CHE-Aktivitäten bei Gewichtsabnahme durch maligne Tumoren und bei O-Diät

6.1.1 CHE-Aktivitäten bei malignen Tumoren ohne Leberbeteiligung

Bei den in Tabelle Nr. 10 aufgeführten 12 Fällen mit absolut verminderter CHE-Aktivität ohne erkennbare Leberschädigung waren 12 Patienten (16,6, %) an einem Karzinom erkrankt. Als Kriterien der fehlenden Leberbeteiligung wurden die GPT, γ -GT, und soweit durchgeführt, die Histologie, herangezogen.

Tabelle Nr. 10

Nr.	Diagnose	CHE	Aufnahme		Entlassung/Tod	
			Albg%	PT	γ -GT	CHE
1	Mamma-Ca Endoxan	5460	5,01	23	11	1655
2	Magen-Ca Kachexie	3840	3,72	24	-	2165
3	Magen-Ca Kachexie	2710	4,00	11	-	2060
4	Vaginal-Ca Kachexie	2595	2,98	11	-	1955
5	Magen-Ca red. EZ	2375	2,75	14	21	1365
6	Vaginal-Ca Kachexie	2270	2,51	7	9	2060
7	unbek. TU Kachexie	2270	3,31	9	19	2060
8	Portio-Ca Kachexie	1955	2,80	14	-	1855
9	Corpus-Ca Std.II Kachexie	1755	2,97	6	9	536
10	Corpus-Ca Std.III red. EZ	1755	2,97	6	9	-
11	unbek. TU Kachexie	1460	3,61	13	-	1460
12	Bronchial-Ca Kachexie	991	2,49	9	-	626

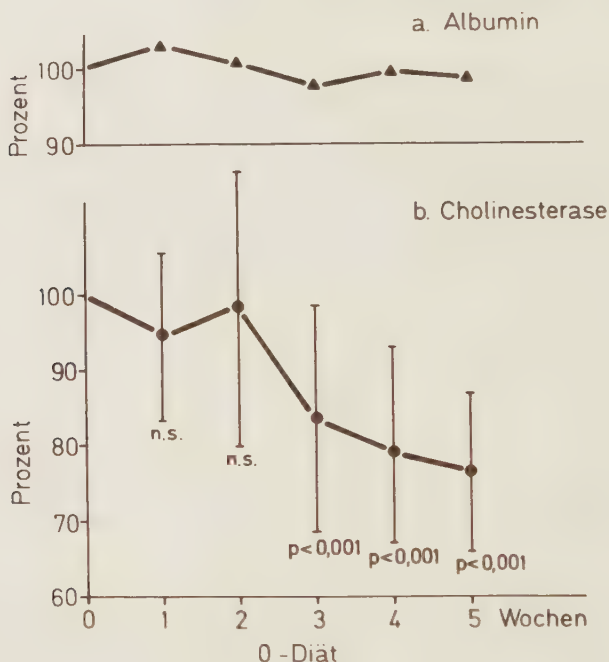
6.1.1.2 Ergebnisse anderer Autoren

1. In einer ausgedehnten Studie konnte Wetstone (269) folgende Beziehung zwischen CHE-Aktivität und malignen Erkrankungen feststellen: Bei Patienten, die eine erniedrigte CHE-Aktivität und eine Kachexie aufwiesen, konnte keine morphologisch nachweisbare Beeinträchtigung des Leberparenchyms nachgewiesen werden. Viele dieser Patienten mit erniedrigter CHE-Aktivität zeigten keine weiteren pathologischen klinisch-chemischen Befunde. Patienten mit Tumor und Kachexie zeigten im Durchschnitt niedrigere CHE-Aktivitäten, als Patienten mit Kachexie ohne Tumor. Wetstone leitete daraus die mögliche Existenz eines tumorspezifischen CHE-Hemmers ab.
2. Schmidt (235): Das Enzymmuster im Serum bei 8 Patienten mit Pankreaskarzinom ohne Ikterus und ohne nachgewiesene Lebermetastasen weist absolut erniedrigte CHE-Aktivitäten auf.
3. Vorhaus (255): Bei Unterernährung ist die CHE-Aktivität normalerweise erniedrigt. Niedrige CHE-Aktivitäten wurden bei Patienten beobachtet, die Ernährungsstörungen wegen Hungers, Anorexie oder malignen Erkrankungen aufwiesen.
4. Vorhaus (255) und Milhorat (167): Bei Patienten mit auszehrenden Erkrankungen steigt die CHE-Aktivität parallel zur Verbesserung der Ernährungssituation und des Körpergewichtes an.

6.1.2 Verlauf der CHE-Aktivität bei O-Diät

Um zu prüfen, ob die Abnahme der CHE-Aktivität im Serum Ausdruck der Gewichtsabnahme ist, haben wir den Verlauf des Enzyms bei 18 Patienten untersucht, die sich einer 5-wöchigen Nulldiät unterzogen. Das Verhalten der CHE-Aktivität und des Albumins ist in der Abbildung Nr. 7 dargestellt.

Abb.7 Verhalten der Cholinesterase-Aktivitäten und Albuminkonzentrationen (g%) im Serum von 18 Patienten während einer 5-wöchigen Nulldiät



Bei 18 Patienten, die sich wegen Übergewicht einer O-Diät unterzogen, wurden im Rahmen der wöchentlichen Routineuntersuchungen Cholinesterase und Albumin gemessen. Die Ergebnisse wurden in % des Ausgangswertes des gleichen Patienten dargestellt. Die Signifikanz der Abnahme wurde mit dem Studenttest für verbundene Stichproben durchgeführt.

Die Seren wurden von 18 Patienten während einer therapeutischen O-Diät gewonnen. Alle Ergebnisse wurden auf den Wert des gleichen Patienten vor der Hungerperiode bezogen und sind in % des Ausgangswerts $\pm$ Standardabweichung angegeben. Die Signifikanz der Abweichung vom 100 %-Wert wurde mit dem Student-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Bei diesen 18 Patienten mit durchschnittlich 78 % Übergewicht (nach Broca), (207), konnten wir in allen Fällen ein relatives Absinken der CHE-Aktivität feststellen, das ab der 3. Woche statistisch hoch signifikant wird ($p < 0,001$). Der durchschnittliche Abfall nach 5 Wochen betrug 23,5 %. Das Albumin bleibt dagegen praktisch unverändert. Dieses Ergebnis zeigt, daß bei Abmagerung normalerweise nur relative Verminderungen der CHE-Aktivitäten auftreten.

6.1.3 Diskussion

Bei Hunger können 3 Stufen unterschieden werden (207):

1. Stufe: Verbrauch des Glykogens.
2. Stufe: Verbrauch des Fettgewebes (Abmagerung).
3. Stufe: Eiweißabbau, beginnend an Organen mit regem Stoffwechsel = negative Stickstoffbilanz; die Leber kann hierdurch bis 30 % an Gewicht verlieren.

Für das relative Absinken der CHE-Aktivität bei Hunger gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten:

- a) Im Stadium 2 eines Hungerzustandes, d.h. beim Aufbrauchen des Fettgewebes zu Substrat- und Energieversorgung, sinkt die CHE-Aktivität ab, weil ein relativer Substratmangel für die CHE-Neusynthese auftritt. Gegen diese These scheint das Verhalten des Albumins während des Hungerzustandes zu sprechen. Während die CHE-Aktivität um durchschnittlich 23,5 % absinkt, bleibt die Konzentration des Serumalbumins praktisch unbeeinflusst (Abb. 7).
Kult et al. (127a) stellen die Brauchbarkeit der Cholinesterase-Aktivität als Indikator des katabolen Stoffwechsels heraus.
- b) Nach Berry (19) führt Fettsucht zu einer Erhöhung der CHE-Aktivität im Serum; bei Reduzierung des Fettgewebes normalisiert sich der CHE-Spiegel im Serum, d.h. er zeigt eine relative Verminderung. Berry fand eine hoch signifikante Beziehung zwischen Oberflächenfett und CHE-Aktivität. Die Ausgangswerte unserer Übergewichtigen Patienten lagen bis auf

eine Ausnahme im Normalbereich. Die Erhöhung der CHE-Aktivität bei Fettsüchtigen scheint nach unseren Untersuchungen eher mit der Hyperlipoproteinämie zu korrelieren (Kap. 7.4).

Barclay (15) und Begum (17) konnten nachweisen, daß schwere Ernährungsstörungen zum Abfall der CHE-Aktivität im Serum führen können. Barclay bestimmte bei 302 Patienten mit Mangelernährung die CHE-Aktivität im Serum und konnte bei 38 % eine CHE-Aktivität unterhalb des Normalbereiches feststellen. Bei Besserung des Ernährungszustandes stieg die CHE-Aktivität an, so daß die CHE-Aktivität als guter Parameter für die Prognose und Besserung einer Mangelerkrankung verwendet werden kann. Begum (17) ermittelte die CHE-Aktivität bei Vorschulkindern mit normaler Ernährung und bei Kindern mit Kwashiorkor (schwerer Eiweißmangel). Die mittlere CHE-Aktivität betrug bei den Kwashiorkor-Kindern nur 26,7 % der normal ernährten Kinder. Während der Genesung trat bei den Kwashiorkor-Kindern eine signifikante Zunahme der CHE-Aktivität auf, ähnlich der des Transferrins (101a).

Bei Serumproteinen mit kürzerer Halbwertszeit (z.B. Praealbumin und Retinol-bindendes Protein) wurden signifikante Erniedrigungen im Serum schon nach 5 Tagen Nahrungskarenz gemessen (72a). Das unterschiedliche Verhalten verschiedener in der Leber synthetisierter Proteine beim Hunger könnte demnach Ausdruck der unterschiedlichen biologischen Halbwertszeit sein. Da die Halbwertszeit von Albumin mit 20 Tagen über der der Cholinesterase-Aktivität liegt, wäre auch das stabilere Verhalten dieses Proteins hinreichend erklärt.

6.2 CHE-Aktivität und Lebermetastasen

Wie aus Kap. 6.1 hervorgeht, ist eine absolute Verminderung der CHE-Aktivität bei malignen Tumoren ohne Lebermetastasierung möglich. Daher ist eine Differenzierung einer Lebermetastasierung mit Hilfe der CHE nicht zu erwarten. Dies wird durch 7 Fälle aus unserem Krankengut bestätigt.

6.2.1 Ergebnisse

In unserem Patientengut waren 7 Patienten mit Lebermetastasen, wobei in 5 Fällen die Diagnosen histologisch gesichert wurden.

Tabelle Nr. 11

Nr.	Diagnose	CHE U/l	Alb g%	GOT	GPT	AP U/Liter	γ-GT	LDH	PZ %
1	Adeno-Carcinom Dickdarm	3060	3,96	108	171	263	384	403	90
2	Mamma-Carcinom	2375	3,74	29	95	270	95	-	-
3	Mamma-Carcinom	2165	3,69	63	66	447	243	-	-
4	Bronchial-Ca Kachexie	2060	2,79	41	54	394	134	441	71
5	unbek. Tumor Peritoneal- Carcinose	1955	3,14	60	40	690	171	110	-
6	Ductus cysticus- Carcinom red. EZ	1175	2,32	124	66	1290	335	400	67
7	Rektum-Ca. Kachexie	807	3,01	-	-	199	-	-	67

6.2.2 Diskussion

1. Daß die CHE-Aktivität bei Lebermetastasen absolut erniedrigt sein kann, ist von vielen Autoren bestätigt worden (57,232,256,269). Auf der anderen Seite findet man nach Fintelmann (57) keineswegs bei jeder Metastasen-leber eine erniedrigte CHE-Aktivität.
2. Wie wir in Kap. 6.1 zeigen konnten, ist es auf keinen Fall zulässig, auf Grund einer absolut erniedrigten CHE-Aktivität bei einer malignen Erkrankung eine Lebermetastasierung anzunehmen. Um bei den über 30 % aller Patienten mit Malignomen, bei denen autopsisch Lebermetastasen gefunden werden (205), eine Lebermetastasierung schon klinisch zu diagnostizieren, ist ein breites Enzymmuster notwendig.

3. Wie Fall Nr. 11 zeigt, dürfte in vielen Fällen erst die Kombination zwischen Lebermetastasierung und Kachexie die absolute Erniedrigung der CHE-Aktivität bewirken.
4. Eine absolute Verminderung der CHE-Aktivität bei Patienten mit Karzinomen kann Ursachen haben, die nicht in der Lebermetastasierung, sondern in anderen Leberparenchymschädigungen zu suchen sind (Fall Nr. 12).

6.3 CHE-Aktivität bei hämatologischen und lymphatischen Erkrankungen

Wie Tabelle Nr. 12 zeigt, wurden bei 68 Patienten, die nach den in Kap. 4 beschriebenen Kriterien ausgewählt worden sind, eine hämatologische oder lymphatische Erkrankung diagnostiziert; bei 21 Patienten war die CHE-Aktivität absolut vermindert, ohne daß eine Leberzellschädigung festgestellt werden konnte. Bezogen auf alle Fälle mit absolut verminderter CHE-Aktivität ohne Leberschädigung (Tabelle Nr.9) bilden die 21 Patienten mit hämatologischen und lymphatischen Erkrankungen mit 29,1 % die größte Gruppe. In den folgenden Tabellen wurden weitere Fälle aufgenommen.

	NORMAL- BEREICH	DATUM					
		15.9. 75	1.10. 75	17.10. 75			
CHE	3000-8000 U/I	2375	2060	Tot			
GOT	bis 19 U/I	25	41				
GPT	bis 24 U/I	27	54				
γ-GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	72	134				
AP	60 - 190 U/I	310	394				
LAP	11-35 U/I						
LDH	80 - 240 U/I	324	441				
BILI - GES.	bis 1,1mg%						
PI	70 - 100 %	71					
TG	50 - 200mg%						
CHOL.	bis 270 mg%						
ALB.-rel.%	58-68,4	42,7	20,9				
ALB.-g%	3,77 - 5,82	-	-				
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%						
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	-	-				
HST	20 - 50 mg%						
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%						

Patient, 76 Jahre, seit Nov. 74 Reizhustenanfälligkeit, seitdem 10 kg Gewichtsverlust, Cachexie.

Diagnose: 1. Bronchial-Carcinom
2. Lymphangiosis carcinomatosa
3. Lebermetastasen

Modifikation: 1. Diagnose: metastasierendes Lungen-Carcinom
2. Leber: Lebergewebe durchsetzt von multiplen Knoten eines zylindro-zellulären Carcinoms.

	NORMAL - BEREICH	DATUM					
		25.9. 75	30.10. 75	11.11. 75			
CHE	3000-8000 U/I	1175	1085	Tod			
GOT	bis 19 U/I	17	18				
GPT	bis 24 U/I	26	16				
γ -GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	300	169				
AP	60 - 190 U/I	399					
LAP	11-35 U/I						
LDH	80 - 240 U/I		370				
BILI-GES.	bis 1,1 mg%						
PI	70 - 100 %						
TG	50 - 200 mg%						
CHOL.	bis 270 mg%						
ALB.-rel.%	58-68,4	46,4					
ALB.-g%	3,77 - 5,82	-					
γ -GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%						
GES.-EIW.	6,5 - 8,5 g%						
HST	20 - 50 mg%						
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%						

Patient, 43 Jahre, Kachexie, BKS >150

Diagnose: 1. Chondromyxosarkom
2. Lungenmetastasen
3. Tumorkachexie
4. Leberstauung

Obduktion: 1. Diagnose: Rezidiv eines Chondromyxosarkoms,
Lungenmetastasen
2. Leber: subakute Stauung mit umfangreichen
Stauungsnekrosen-

Tabelle Nr. 12 Hämatologische Krankheitsbilder, bei denen die
Cholinesterase untersucht wurde

Diagnose	Anzahl der Fälle			
	Cholinesterase-Aktivität			Summe
a) Ohne Leberbeteiligung	ver- mindert	normal	erhöht	
1. M. Hodgkin	0	9	1	10
2. Plasmocytom	0	7	1	8
3. Chronisch lymphatische Leukämie	6	1	1	8
4. Akute myeloische Leukämie	4	3	1	8
5. Chron. myeloische Leukämie	1	3	0	4
6. Anämien	3	1	0	4
7. Immunocytom	4	0	0	4
8. Lymphoblastisches Sarkom	1	2	0	3
9. Panmyelopathie	2	0	0	2
10. Retikulose	0	1	0	1
11. Agranulocytose	0	1	0	1
12. Osteomyelosklerose	0	1	0	1
	21	29	4	54
b) mit Leberbeteiligung				
1. Chronisch myeloische Leukämie	4	2	0	6
2. Akute myeloische Leukämie	4	0	0	4
3. Hodgkin	2	1	0	3
4. Chronisch lymphatische Leukämie	0	1	0	1
	10	4	0	14

6.3.1 Anämien

Verschiedentlich wurde ein Zusammenhang zwischen Cholinesterase und Anämie diskutiert (53,164,210,255). Wir haben daher verschiedene Formen der Anämie in unsere Untersuchungen miteinbezogen

6.3.1.1. Ergebnisse

Tabelle Nr. 13

6.3.1.1.1 Primäre Anämien mit absolut verminderter CHE-Aktivität

Nr.	Diagnose	CHE-Akt. U/l	PT U/l	γ -GT U/l	Albg%	Hb g%	Ery-Zahl $\times 10^6/\text{mm}^3$
1.	Perniziöse Anämie	2940	10	4	4,43	7,0	1,67
2.	Perniziöse Anämie	2940	16	15	-	8,5	2,37
3.	Fe-Mangel Anämie	2825	6	-	3,35	6,5	3,09
4.	Fe-Mangel Anämie	2485	5	13	4,02	8,4	3,71
5.	Hämolytische Anämie	2270	9	-	4,18	9,3	2,21

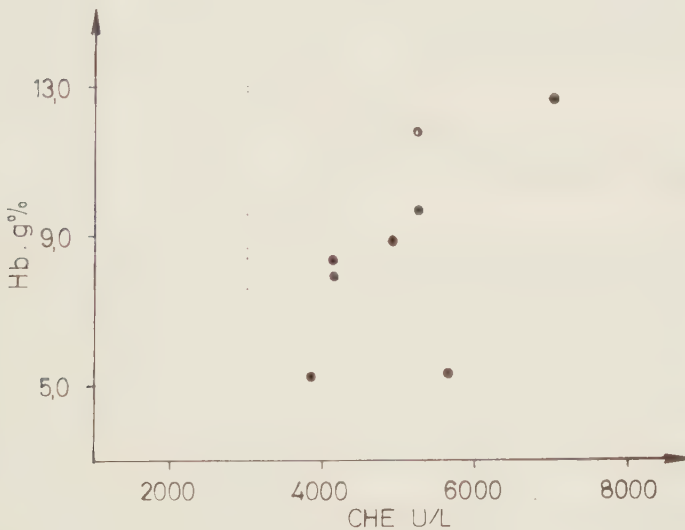
6.3.1.1.2 Sekundäre Anämien durch andere hämatologische Erkrankungen

1.	Immunocytom	2710	9	12	4,16	9,8	3,28
2.	Immunocytom	1365	8	27	3,49	6,5	2,09
3.	Panmyelo- phthise	1855	17	-	4,01	9,2	2,38

6.3.1.1.3 Renale Anämie

Um festzustellen ob eine Verminderung des Hb und der Ery-Zahl bei normalem Albumin Auswirkungen auf die CHE-Aktivität im Serum im Sinne einer absoluten Verminderung hat, haben wir bei 8 zufällig ausgewählten Dialysepatienten mit chronischer Niereninsuffizienz und renaler Anämie die CHE-Aktivität und Hb-Konzentration bestimmt. (Abb. 8)

Abb.8 Verhalten der Cholinesterase-Aktivitäten im Serum bei 8 Patienten mit renaler Anämie



Wie die Abb.Nr. 8 zeigt, liegen alle CHE-Aktivitäten trotz der vorhandenen Anämie im Normalbereich.

6.3.1.2 Ergebnisse anderer Autoren

1. Vorhaus (255): Viele Autoren haben über niedrige CHE-Aktivitäten im Serum bei verschiedenen sekundären und primären Anämien berichtet. Verlaufsbeobachtungen zeigten, daß der Anstieg der CHE-Aktivität mit einer Besserung des Blutbildes verbunden war. In den meisten Fällen geht aber der CHE-Anstieg eher parallel mit einer Verbesserung der Ernährungssituation, als mit der Besserung des Blutbildes und ist demnach nicht primär durch die Verminderung der Erythrozyten bedingt. Weiter konnte Vorhaus (255) feststellen, daß eine Hemmung der CHE durch Diisopropyl-Phosphofluoridsäure = DFP (30) bei Patienten mit Anämie nicht die Regeneration von Hb und Erythrocyten verhindert. Daraus schließt der Autor, daß die Verminderung der CHE-Aktivität nicht kausal mit der Anämie verknüpft ist.
2. Meyer (164) konnte erniedrigte CHE-Aktivitäten bei 7 Patienten mit perniziöser Anämie beobachten. Unter der Therapie stiegen die Enzymaktivitäten wieder an.
3. Kutty (132,133) diskutiert, daß die bei bestimmten chronischen Erkrankungen z.B. Malignomen auftretende sekundäre Anämie durch die erniedrigte CHE-Aktivität bedingt sein könnte. Ausgehend von der Vorstellung, daß die CHE in der Lage ist, die Beta-Lipoproteine zu stabilisieren (Kap.7.4), nimmt er an, daß auch die Lipoproteine der Erythrocytenmembranen durch die CHE stabilisiert werden.
4. Milstoc (168) geht von dem Konzept aus, daß es eine Beziehung zwischen der CHE im Serum und der Erythrocyten-Cholinesterase (Enzym EC 3.1.1.7) gibt. Als Grundlage dieses Konzeptes wertet er die Tatsache, daß die Hemmung der CHE im Serum durch Physostigmin schneller geschieht, als die Hemmung der Erythrocyten-CHE. Auch er nimmt an, daß die Erniedrigung der CHE ein wichtiger Faktor für die Entstehung von sekundären Anämien bei chronischen Erkrankungen ist.

6.3.1.3 Diskussion

Bei Anämien sind absolut verminderte CHE-Aktivitäten möglich, obwohl keine Leberzellschädigung vorliegt. Es ist aber zumindestens fraglich, ob diese Verminderung Ausdruck eines kausalen Zusammenhangs ist, oder ob vielmehr andere Faktoren der zugrunde liegenden Erkrankung zu der Verminderung der CHE-Aktivität führen. Gegen eine kausale Beziehung zwischen dem Absinken der Erythrocytenzahl, der Hb-Konzentration und der CHE-Aktivität sprechen folgende Befunde:

1. Bei Patienten mit bestimmten genetischen Varianten der CHE (Kap.1.4.2), die eine stark reduzierte, bzw. keine CHE-Aktivität im Serum aufweisen, ist kein pathologisches Blutbild gefunden worden; diese Patienten sind klinisch gesund (42,144).
2. Das Ergebnis von Vorhaus (Kap.6.3.1.2).
3. Bei unseren Dialysepatienten liegen die CHE-Aktivitäten trotz erheblicher Anämie im Normalbereich.

Als Erklärung für die absolut erniedrigten CHE-Aktivitäten bei den 8 Patienten in Tab.Nr.13 bieten sich natürlich alle Faktoren an, die in dieser Arbeit beschrieben werden, die zu einem Absinken der CHE-Aktivität im Serum führen und die im Einzelfall überprüft werden müßten. So nimmt Patientin Nr.5 seit vielen Jahren Kontrazeptiva (Kap.6.6.3), und bei 2 Patienten mit vermindertem Albumin müßte man an einen Substratmangel denken.

Zusammenfassend ist kein Anhalt dafür vorhanden, daß zwischen einer reduzierten Erythrocytenzahl bzw. Hb-Konzentration und einer Verminderung der CHE-Aktivität ein kausaler Zusammenhang besteht; vielmehr scheint das Absinken der CHE bei Anämie eher eine Folge als Ursache der zugrunde liegenden Erkrankung zu sein. Die Festimmung der CHE-Aktivität bei Anämie zu diagnostischen oder prognostischen Zwecken ist jedenfalls nicht sinnvoll.

6.3.2 Leukämien

In unserem Patientengut waren insgesamt 31 Fälle mit einer akuten oder chronischen Leukämie. Bei 20 Patienten war keine Leberzellschädigung feststellbar; davon war bei 9 Patienten bei Erfassung die CHE-Aktivität absolut erniedrigt. Wir haben noch weitere 8 ausgewählte Beispiele hinzugefügt, so daß wir in den folgenden Tabellen 39 Fälle aufführen.

6.3.2.1 Ergebnisse

6.3.2.1.1 Chronisch lymphatische Leukämie

Tabelle Nr. 14

Nr.	Medikamente	CHE	GPT U/l	Aufnahme			Entlassung/Tod (+)		
				γ -GT	Alb. g%	Leuko T/ μ l	CHE U/l	Alb g%	Leuko. T/ μ l
a) <u>Ohne Leberbeteiligung</u>									
1	Pro-Diaban	8480	24	-	4,95	27500	4275	-	9900
2	Leukeran Decortin	7850	8	-	4,99	29900	-	-	-
3	Leukeran Decortin	6290	10	8	4,96	96000	1755	2,85	6400 +
4	-	5100	14	-	3,99	30300	2485	-	- +
5	Ultralan Cortotrophin	3310	18	-	4,17	187500	2595	3,86	-
6	Cortotrophin	2825	9	12	4,35	391000	2940	3,94	94000
7	Cortotrophin Anapolon	2165	24	13	3,97	83200	-	-	-
b) <u>Mit Leberbeteiligung</u>									
8	Decortin Cortotrophin	4275	74	-	5,30	82100	1755	2,85	6400 +
9	Decortin	1655	8	187	2,79	19700	3060	-	20200

6.3.2.1.2 Akute myeloische Leukämie

Tabelle Nr. 15

Nr.	Medikamente	CHE	GPT U/l	Aufnahme			Entlassung/Tod (+)		
				γ-GT	Alb. g%	Leukozyt. T/μl	CHE U/l	Alb. g%	Leukozyt. T/μl
a)	<u>Ohne Leberbeteiligung</u>								
10	Ultralan Alexan Purinethol	9190	17	14	5,51	5800	9580	4,97	6200
11	Vincristin Alexan	6520	24	12	4,91	5000	-	-	-
12	Vincristin Alexan	6290	22	20	4,21	6100	5280	4,24	73300 +
13	Cortotrophin Alexan	3700	7	14	3,90	4900	2825	2,88	89200 +
14	Vincristin Alexan Purinethol	3440	9	9	3,39	2300	7850	5,33	6800
15	Vincristin Daunoblastin Ultralan	2825	17	25	3,87	24800	-	-	-
16	Alexan Vincristin Daunoblastin	2060	22	13	4,70	23600	-	-	-
17	Ultralan	1755	19	-	2,97	2000	1270	-	3800 +
18	Alexan Decortin	1755	8	-	2,32	5600	2165	3,95	1600
19	Vincristin Alexan	1365	15	-	3,49	1300	1085	2,97	1600 +
b)	<u>Mit Leberbeteiligung</u>								
20	Decortin Purinethol	5280	35	32	3,46	21900	2595	3,04	55000 +
21	Vincristin Alexan Ultralan	3440	57	-	3,91	9700	6520	4,71	5000
22	Ultralan	2710	106	84	3,22	1400	446	-	15700 +
23	Ultralan Decortin	2595	22	28	3,24	2100	1270	2,54	3800 +
24	Vincristin Alexan	2485	80	-	3,11	31300	-	-	-
25	Vincristin Alexan	2060	51	-	2,28	1600	1755	2,71	1400
26	Vincristin Alexan	1365	49	9	2,62	2400	899	2,09	1000 +

6.3.2.1.3 Chronisch myeloische Leukämie

Tabelle Nr. 16

		Aufnahme				Entlassung/Tod (+)			
Nr.	Medikamente	CHE	GPT U/l	γ -GT	Alb. g%	Leukoz. T/ μ l	CHE U/l	Alb. g%	Leukoz. T/ μ l
a) <u>Ohne Leberbeteiligung</u>									
27	Myleran	5100	16	-	5,46	81100	4750	4,55	27900 +
28	Myleran	5100	16	-	5,14	315000	-	-	-
29	Myleran	4750	20	-	4,55	27900	-	-	-
30	Myleran	4750	17	-	4,46	15100	-	-	-
31	Cortotrophin	3700	5	-	4,13	2000	1655	3,17	302000 +
32	Myleran	3310	18	-	3,70	46200	-	-	-
b) <u>Mit Leberbeteiligung</u>									
33	Myleran	7850	31	98	4,61	75300	-	-	-
34	Vibramycin	3310	33	51	3,43	52000	4430	3,96	208000
35	Ultralan	2710	106	-	3,22	14000	446	2,37	157000 +
36	Myleran	2710	14	94	3,68	123000	2825	3,85	19000
37	Vincristin Adriblastin	2485	80	354	3,11	31300	-	-	- +
38	Myleran	2060	20	199	3,66	61000	1755	3,76	52300
39	Myleran	1655	5	508	2,99	23700	1365	-	25700 +

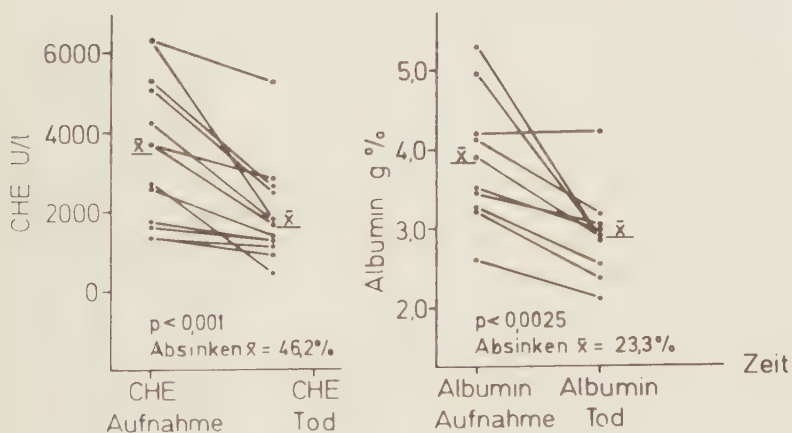
6.3.2.2 Diskussion

Bei verschiedenen Formen der Leukämie können absolut verminderte CHE-Aktivitäten vorkommen, ohne daß eine Leberzellschädigung mit klinisch-chemischen Methoden erkennbar ist. In der Mehrzahl der Fälle sinkt mit der CHE-Aktivität auch die Albuminkonzentration ab, so daß vor allem an eine verminderte Syntheseleistung infolge einer katabolen Stoffwechsellaage zu denken wäre. Insbesondere ist zu beobachten, daß ein Absinken der CHE-Aktivität und des Albumins in den Fällen erfolgt, bei denen nach dem Absinken der Tod eintrat.

Bei 12 Fällen, die nach Therapie wieder in ambulante Behandlung entlassen wurden, stieg in 7 Fällen die CHE-Aktivität unter Therapie der Grundkrankheit an.

Wie Abb.Nr. 9 zeigt, sind in allen Fällen im Verlauf der Erkrankung CHE-Aktivitäten (mit einer Ausnahme) beim Albumin weiter abgesunken, wobei der durchschnittliche Abfall der CHE-Aktivität 46,2 % und der Albumin-Konzentration 23,3 % betrug.

Abb.9 Verhalten der Cholinesterase-Aktivität und Albuminkonzentrationen (g%) im Serum im Verlaufe von Leukämien mit Todesfolge



Bei 14 Patienten mit myeloischer (11) und lymphatischer (3) Leukämie mit Todesfolge wurde der letzte CHE-Wert vor dem Tode (1-5 Tage), dem zuvor gemessenen Wert gegenüber gestellt. Zwischen beiden Messungen vergingen 14 Tage bis einige Monate.

Dieses Verhalten der CHE-Aktivität wird auch durch die Fälle Nr. 13 und 14 sehr deutlich aufgezeigt.

In diesem Zusammenhang ist der Fall Nr. 13 besonders interessant, bei dem durch Sektion eine Leberbeteiligung (leukämische Infiltrate) nachgewiesen wurden, die CHE-Aktivität aber im Normalbereich lag und erst kurz vor Eintritt des Todes in den absolut verminderten Bereich absank. Dieses Verhalten bestätigt nochmals, daß der bereits oben erwähnte Substratmangel der wichtigste Faktor sein dürfte, der bei Leukämie zu einer absolut verminderten CHE-Aktivität führt. Der Fall Nr.13 und die Tabellen dieses Kapitels zeigen, daß eine Leberbeteiligung im Sinne einer leukämischen Zellinfiltration der Leber, allein nicht zu einer absoluten Verminderung der CHE-Aktivität führt. Dies bestätigen auch unsere Ergebnisse in Kap.5 (Leberkrankheiten), insbesondere das Verhalten der CHE-Aktivität bei sekundärer Leberschädigung, bei Gallenwegserkrankung und chronisch fibrosierender Hepatitis, wo im Regelfall nur ein relatives Absinken der CHE-Aktivität festzustellen ist.

Die zur Therapie eingesetzten Medikamente (siehe Tabelle 14,15,16) haben auf die CHE entweder grundsätzlich oder in der gewählten Dosierung keine Wirkung (Kap.6.7). Der Patient Nr.31 mit absolut erhöhter CHE-Aktivität leidet zusätzlich an einem Diabetes mellitus. Den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und CHE-Aktivität werden wir in Kap.7 darstellen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Bestimmung der CHE-Aktivität bei Leukämien zur Feststellung einer Leberbeteiligung nicht geeignet ist, da das absolute Absinken in den meisten Fällen auf eine verminderte Syntheseleistung infolge eines Substratmangels zurückzuführen ist. Aus dem Verlauf der CHE-Aktivität unter Therapie scheint jedoch eine gewisse prognostische Aussage möglich zu sein.

	NORMAL- BEREICH	DATUM						
		17.7. 75	1.10. 75	10.11. 75	12.1. 76	24.2. 76	24.2. 76	
CHE	3000-8000 U/I	6200	4500	4275	4125	1755	Tod	
GOT	bis 19 U/I	11	9	9	9	10		
GPT	bis 24 U/I	12	10	15	9	10		
γ-GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	9	10	-	20	15		
AP	60 - 190 U/I	125	86	109	101	60		
LAP	11-35 U/I	17		26				
LDH	80 - 240 U/I	172	175	287		169		
BILI-GES.	bis 1,1mg%							
PI	70 - 100 %							
TG	50 - 200mg%							
CHOL.	bis 270 mg%							
ALB.-rel.%	58-68,4	70,9	76,2	69,8	62,1	62,0		
ALB.-g%	3,77 - 5,82	4,06	4,57	5,30	4,29	2,85		
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	10,6	7,9	12,9	6,2	6,7		
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	7,0	6,0	7,6	6,3	4,6		
HST	20 - 50 mg%							
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%							
ERYs		2,72	2,19	2,51	2,91	2,86		
Hb		10,5	6,7	9,5	10,5	9,3		
LEUKOS		16000	57500	82100	22300	6400		

Patientin, 52 Jahre, guter HZ

Seit 1957 "Müdigkeit und leichte Lymphknotenschwellungen am Hals;

Diagnose im Sept. 1960: Chronisch lymphatische Leukämie bis 1973

keine Therapie;

Reduktionsbefund: Tod durch Kreislaufversagen bei Lungeninfarkten,

Löschneumonie;

Diagnose: zytostatisch behandelte reifzellige Lymphadenose;

Leber: Post-leukotischer Infiltrate in Bahnen einer behandelten

Leber (1976).

	NORMAL- BEREICH	DATUM					
		4.12. 75	12.12. 75	17.12. 75			
CHE	3000-8000 U/I	1655	1365	Tod			
GOT	bis 19 U/I	9	11				
GPT	bis 24 U/I	5	7				
7 -GT	bis 18 7 U/I bis 28 7	508	326				
AP	60 - 190 U/I	774					
LAP	11-35 U/I						
LDH	80 - 240 U/I	484	511				
BILI - GES	bis 1,1mg%						
PI	70 - 100%						
TG	50 - 200mg%						
CHOL.	bis 270 mg%						
ALB.-rel.%	58 - 68,4	46,8					
ALB.-g%	3,77 - 5,82	2,99					
7 -GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	20,7					
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	6,4					
HST	20 - 50 mg%						
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%						
ERYS		3,99	3,87				
Hb		11,5	9,4				
LEUKOS		23700	25700				

Patientin, 75 Jahre, Kachexie

Diagnose: 1. Chronische myeloische Leukämie
2. Pneumonie
3. Herzinsuffizienz

Obduktionsbefund: Tod durch Herzversagen;

Diagnose: behandelte reifzellige Myelose;

Leber: subakute Stauung der Leber mit linsengroßen leukämischen
Infiltrat subkapsulär und dorsal re. Leberlappen;

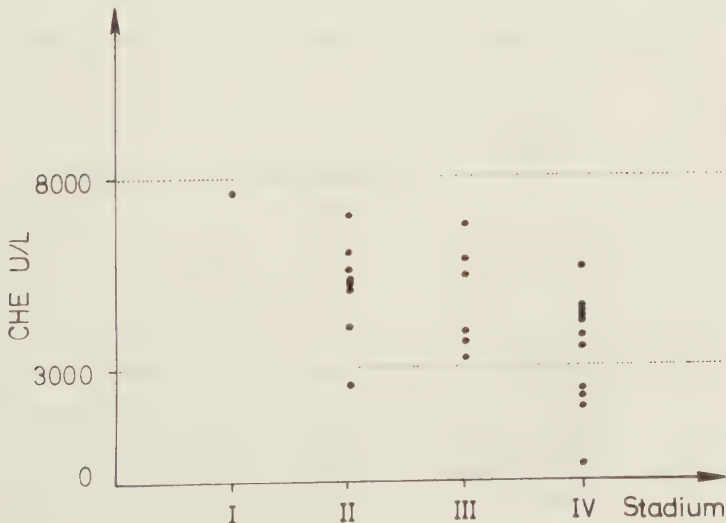
Allgemein: hochgradige allgemeine Auszehrung.

6.3.3 Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose)

Der Morbus Hodgkin in der häufigste Tumor (53 % der Lymphknotentumoren) des lymphatischen Gewebes (205). Bei Patienten, die an diesem Leiden erkrankt waren, sind gelegentlich absolut verminderte CHE-Aktivitäten im Serum aufgefallen, obwohl sonst kein Hinweis auf eine Beteiligung der Leber vorlag. Wir wollten daher versuchen, zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen der CHE-Aktivität und den verschiedenen Stadien des Morbus Hodgkins besteht, und inwieweit sich die Bestimmung der CHE-Aktivität eignet, eine Leberbeteiligung aufzuzeigen. Außerdem stellte sich die Frage, ob die Therapie einen Einfluß auf die CHE haben könnte. Zu den 13 Fällen in unserem Krankengut haben wir aus dem hämatologischen Archiv weitere Fälle genommen. (Tab.Nr.17).

In der folgenden Abb.Nr.10 haben wir die CHE-Aktivitäten den entsprechenden Stadien zugeteilt:

Abb.10 Verhalten der Cholinesterase-Aktivität im Serum im Verlauf des M. Hodgkin



6.3.3.1 Ergebnisse

Tabelle Nr.17 Cholinesterase bei Morbus Hodgkin

Nr.	Stadium	Befunde	Aufnahme				Entlassung	
			CHE U/l	GPT U/l	γ-GT	Alb. g%	CHE U/l	Alb. g%
1	I	Laparoskopie: Leber o. B.	7600	9	18	5,58	8160	4,90
2	II _B	Leberszintigr.: frgl.Leberbef.	7010	21	19	4,83	8830	4,64
3	III-IV	frgl.Leberbef.	6760	20	196	5,16	-	-
4	II	-	6070	16	7	4,83	5280	-
5	III _B	Histologie: Leber o. B.	5860	18	17	4,36	7560	4,41
6	II _B	frgl.Leberbef.	5660	27	80	4,81	5660	4,79
7	IV _A	-	5660	12	16	4,47	5660	4,89
8	III	Histologie: Leber o. B.	5460	13	29	4,34	6520	4,28
9	II _B	-	5280	10	23	4,52	6070	4,42
10	II _A	Histologie: Leber o. B.	5280	36	76	4,98	5460	5,18
11	II _B	Histologie: Leber o. B.	5100	8	11	4,02	5460	4,45
12	IV	Infiltration d. Portio;Leber: kein Befall	4590	10	66	3,59	5280	4,26
13	IV _B	Pleuraergüsse	4590	7	13	4,19	3570	4,56
14	IV	Laparoskopie: Leberbefall	4430	37	39	-	3440	3,83
15	IV _A	Laparoskopie: Leber o. B.	4320	17	-	4,74	2165	2,98
16	II _A	-	4120	10	5	-	3780	4,91
17	III	Histologie: Lebergewebe o.B.	3980	24	150	3,43	4750	4,31
18	IV _A	Befall von Lunge, Rippen	3840	12	-	4,41	4275	5,29
19	III-IV _B	Laparoskopie: Leber o. B.	3700	18	-	2,95	2710	2,83
20	IV	Szintigr.: Leber o. B.	3570	14	125	4,22	3060	4,10
21	III	Histologie: chron.fibros. Hepatitis	3310	10	98	2,99	-	-
22	II _B	-	2595	6	22	3,31	2595	3,01
23	IV _B	-	2485	15	16	2,72	2165	-

Nr.	Stadium	Befunde	Aufnahme				Entlassung	
			CHE U/l	GPT U/l	γ -GT g%	Alb. g%	CHE U/l	Alb. g%
24	IV	Histologie: kein Leberbefall, chron.Cholangitis	2270	31	70	3,63	2825	-
25	IV	Szintigr.: Leber o. B.	1955	10	14	-	3310	4,35
26	III-IV	Histologie: Leber o. B. Endoxan	446	23	90	2,66	2825	-

Die Stadieneinteilung für den Morbus Hodgkin lautet folgendermaßen (127):

Stadium I : einzelner, abnormaler Lymphknoten

Stadium II : 2 oder mehrere, abgrenzbare abnormale Lymphknoten, die auf eine Seite des Zwerchfells begrenzt sind.

Stadium III: Ausdehnung der Erkrankung auf beide Seiten des Zwerchfells; Begrenzung auf Befall der Lymphknoten, Milz oder Waldeyer-Ring.

Stadium IV : Beteiligung von Knochen, Knochenmark, Lungenparenchym, Pleura, Leber, Niere, Darm, ZNS.

Alle Stadien werden Als A oder B klassifiziert, je nach Abwesenheit (A) oder Gegenwart (B) eines oder mehrerer folgender drei Symptome: Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme von 10 % oder mehr in den letzten 6 Monaten.

6.3.3.2 Ergebnisse anderer Autoren

1. Levitan (143) fand bei 300 (34,3 %) von 875 Patienten mit histologisch nachgewiesener Hodgkinerkrankung klinische Zeichen einer Lebererkrankung; davon hatten 66 % eine Leberbeteiligung durch die Grunderkrankung und 34 % zeigten andere Lebererkrankungen; 32,4 % hatten zusätzlich eine Gallenwegserkrankung. Der Autor stellt fest, daß es durch klinische Tests nicht möglich ist, zwischen einer Lebererkrankung durch Morbus Hodgkin, oder durch andere begleitende Prozesse zu unterscheiden und kommt zu dem Ergebnis, daß die Leberbiopsie die einzige brauchbare Methode ist, den Leberbefall bei Morbus Hodgkin zu diagnostizieren.

2. Sailer (204) berichtet, daß bei starker Infiltration der Leber die CHE-Aktivität abzusinken scheint.

6.3.3.3 Diskussion

Wie die Abb.Nr.10 zeigt, liegt die CHE-Aktivität beim Morbus Hodgkin meist im Normalbereich; bei unseren Fällen in 80 %. Auch im Stadium IV liegt die CHE-Aktivität in 7 von 11 Fällen innerhalb des Normalbereiches. In Tab.Nr.17 sind 9 Patienten mit pathologischer GPT und/oder γ -GT enthalten, bei denen an einen Leberbefall zu denken wäre; aber gerade bei den 2 Patienten (Nr.24 und 26) bei denen die CHE-Aktivität absolut erniedrigt ist, wurde eine Leberbeteiligung durch M. Hodgkin histologisch ausgeschlossen. Daß es durch die CHE-Aktivität nicht möglich ist, eine Leberbeteiligung zu diagnostizieren, macht weiterhin der Fall Nr.15 deutlich, wo bei nachgewiesener Leberbeteiligung die CHE-Aktivität im Normalbereich liegt. Dieses Ergebnis unterstützt die Arbeit von Levitan (Kap.6.3.3.2), der feststellt, daß die Leberbiopsie die einzig brauchbare Methode ist, den Leberbefall beim M. Hodgkin zu diagnostizieren. Von unseren 26 Fällen war bei 5 Patienten die CHE-Aktivität absolut erniedrigt. Es liegt aber in keinem der 5 Fälle eine Lebererkrankung durch die Grunderkrankung vor. Dagegen war in allen Fällen zusammen mit der CHE-Aktivität das Albumin vermindert, so daß wir wie in den vorhergehenden Kapiteln einen Substratmangel als wichtigsten Faktor annehmen. Im Fall Nr.16 hat zusätzlich eine direkte Hemmung durch das Medikament Endoxan, sowie eine drastische Verschlechterung des Krankheitszustandes nach unterer Mantelfeldbestrahlung, die starke absolute Verminderung der CHE-Aktivität bewirkt (Kap.6.7.2).

Zusammenfassend ist die Bestimmung der CHE-Aktivität beim Morbus Hodgkin weder für eine Stadiendifferenzierung, noch für die Beurteilung einer Leberbeteiligung durch die Grundkrankheit und insbesondere nicht zu Differenzierung gegenüber anderen begleitenden Leberkrankheiten, wie im Fall Nr. 17, geeignet.

	NORMAL- BEREICH	DATUM						
		23.1. 75	21.7 75	26.8 75	7.10. 75	10.11. 75	4.12. 75	17.12. 75
CHE	3000-8000 U/I	4125	4750	5280	4430	4125	3440	Tod
GOT	bis 19 U/I	54	32	33	37	-	16	
GPT	bis 24 U/I	122	104	48	39	116	64	
γ-GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	423	326	353	482	468	456	
AP	60 - 190 U/I	1760	438	912	1410	658	884	
LAP	11-35 U/I							
LDH	80 - 240 U/I							
BILI-GES	bis 1,1mg%	-	n	n	-	-	-	
PI	70 - 100 %							
TG	50 - 200mg%							
CHOL.	bis 270 mg%							
ALB.-rel%	58-68,4	51,4	63,8	-	57,5	59,0	57,2	
ALB.-g%	3,77 - 5,82	3,75	4,15	-	3,91	4,13	3,83	
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	19,2	14,9	-	13,9	13,6	11,0	
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	7,3	6,5	-	6,8	7,0	6,7	
HST	20 - 50 mg%							
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%							
ERYS		4,18	2,96	3,29	-	2,37	2,79	
Hb		11,9	10,6	10,6	-	8,0	8,2	
LEUKOS		15500	23000	3700	-	-	2500	

Patientin, 33 Jahre, guter EZ

Diagnose: Lymphogranulomatose Stadium IV

Tod durch Lungenödem und Coli-Sepsis

Laparoskopie und Histologie 30.1.75: Befall von Leber und Milz

und dring. Verdacht auf Stauung der Gallengänge (Cholangitis).

Leberzintigraphie 25.7.75: vergrößerte Leber mit großen umschriebener Parenchyndefekten im Bereich des linken Leberlappens und gesamter kaudaler Teil des rechten Leberlappens; ausgedehnter Befall.

	NORMAL- BEREICH	DATUM			
		2.10. 75			
CHE	3000-8000 U/I	446			
GOT	bis 19 U/I	6			
GPT	bis 24 U/I	23			
γ-GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	90			
AP	60 - 190 U/I	-			
LAP	11-35 U/I	30			
LDH	80 - 240 U/I	189			
BILI-GES.	bis 1,1mg%				
PI	70 - 100%	94			
TG	50 - 200mg%				
CHOL.	bis 270 mg%				
ALB.-rel.%	58-68,4	49,3			
ALB.-g%	3,77 - 5,82	2,66			
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	14,8			
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	5,4			
HST	20 - 50 mg%				
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%				
ERYS		1,25			
Hb		4,6			
LEUKOS		10300			

Patient, 26 Jahre, 178 cm/57,8 kg

M.Hodgkin Stadium III - IV

Laparatomie 14.1.75: erhebliche Beteiligung der Milz, fragliche interstitielle Reaktion der Leber: histologisch kein Anhalt für M. Hodgkin

Histologie am 23.7.75: fettfreie Hepatocyten

	NORMAL - BEREICH	DATUM							
		20.5. 75	15.11. 75	11.11. 75	20.11. 75	9.12. 75			
CHE	3000-8000 U/I	1755	2270	1955	1855	2825			
GOT	bis 19 U/I	45	104	118	26	30			
GPT	bis 24 U/I	110	310	310	150	70			
γ-GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	45	92	122	240	482			
AP	60 - 190 U/I	664	497	292	391	382			
LAP	11-35 U/I								
LDH	80 - 240 U/I	157	252	265	163	192			
BILI-GES.	bis 1,1mg%	2,3	-	4,2	1,5	-			
PI	70 - 100 %	63	-	-	100	-			
TG	50 - 200mg%								
CHOL.	bis 270 mg%								
ALB.-rel.%	58-68,4	47,2	52,2	50,6	-	-			
ALB.-g%	3,77 - 5,82	3,63	3,97	3,90					
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	16,0	17,3	19,9					
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	7,7	7,6	7,7					
HST	20 - 50 mg%								
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%								
ERYS		3,49	4,17	3,90	3,03	3,62			
Hb		10,2	12,9	12,9	10,3	10,8			
LEUKOS		7400	8600	4800	2800	6600			

Patientin, 26 Jahre, seit Juni 1967 Diagnose bekannt;

Diagnose: M. Hodgkin Stadium IV

Leberstanzzylier 30.5.75: Keine Veränderung im Sinne einer
granulomatösen Hepatitis; Befund einer chronischen Cholangitis.

6.3.4 Plasmozytom

Im Beobachtungszeitraum sind 8 Patienten mit der Diagnose Plasmozytom erfaßt worden, da in allen Fällen eine relative Verminderung des Albumins vorhanden war.

6.3.4.1 Ergebnisse

In der folgenden Tabelle Nr.18 sind 8 Patienten mit der Diagnose γ -G-Plasmozytom aufgeführt.

Tabelle Nr.18

Nr.	CHE	Alb. rel.%	Alb. g%	γ -Globuline rel.%	Ges.Eiweiß
1	10 000	48,3	3,91	28,3	8,1
2	6 290	42,1	4,08	47,2	9,7
3	6 070	40,8	3,22	46,3	7,3
4	5 860	37,5	4,72	45,2	12,6
5	5 100	46,7	3,97	37,9	8,5
6	4 120	45,2	4,20	44,3	9,3
7	3 840	29,2	3,56	59,1	12,2
8	3 440	41,8	3,72	40,6	8,9

Wie die Tabelle Nr.18 zeigt, liegen die CHE-Aktivitäten bis auf eine Ausnahme im Normalbereich, obwohl die Albumin-rel%-Werte z. T. sehr stark vermindert sind; dieses Verhalten der CHE-Aktivität ist zu erwarten, da wegen der starken Zunahme des Gesamteiweißes, die Albumin-g%-Werte ebenfalls im Normalbereich liegen. Diagnostisch ist dieses Ergebnis dahingehend verwertbar, als bei einer starken Diskrepanz zwischen Albumin rel.% und CHE-Aktivität an ein Plasmozytom zu denken wäre.

Ein interessantes Beispiel ist in Fall Nr.18 dargestellt. Die absolut erhöhte CHE-Aktivität kann im Zusammenhang mit dem gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus gesehen werden (Kap.7.4). Um den 20. Oktober trat eine schwere Verschlechterung des Krankheitszustandes mit septischen Temperaturen und cerebraler Eintrübung auf. Zusammen mit der CHE-Aktivität ist ein Abfallen des

	NORMAL- BEREICH	DATUM						
		6.10. 75	16.10. 75	23.10. 75	30.10. 75	13.11. 75	11-3- 76	2.5. 76
CHE	3000-8000 U/I	10000	8330	5460	4430	3570	10900	Tod
GOT	bis 19 U/I	15	-	13	14	-	12	
GPT	bis 24 U/I	16	-	10	16	-	6	
γ-GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	49		27	44		46	
AP	60 - 190 U/I	249		160				
LAP	11-35 U/I							
LDH	80 - 240 U/I							
BILI - GES.	bis 1,1 mg%							
PI	70 - 100 %							
TG	50 - 200 mg%	99					148	
CHOL.	bis 270 mg%	179					217	
ALB.-rel.%	58-68,4	48,3		45,3		39,3	44,4	
ALB.-g%	3,77 - 5,82	3,91		3,04		2,48	3,69	
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	28,3		28,4		39,3	30,4	
GES.-EIW.	6,5 - 8,5 g%	8,1		6,7		6,3	8,3	
HST	20 - 50 mg%	35		45		35	151	
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%	0,9		1,0		0,8	2,0	
ERYS		3,30	2,93	2,43	3,45		2,81	
Hb		10,1	9,5	6,8	11,1		9,2	
LEUKOS		1600	1400	1100	1400		3200	

Patient, 58 Jahre, reduzierter EZ

Diagnose: 1. γ-G-Plasmocytom und Pancytopenie

2. Exitus letalis im Herz- u. Kreislaufversagen

3. Diabetes mellitus

4. Niereninsuffizienz

Leberhistologie: unauffälliger Leberbefund.

Albumins zu beobachten. Nach Besserung des Krankheitsbildes haben sich die Anfangswerte wieder eingestellt.

6.4 CHE-Aktivitäten bei Nierenerkrankungen

Unter den Fällen mit absolut verminderter CHE-Aktivität ohne Leberschädigung waren 6 Patienten mit der Diagnose Niereninsuffizienz.

Weitere Patienten, deren CHE-Aktivität im Normalbereich lag, kamen durch vermindertes Albumin bzw. pathologische Leberenzyme in unser Kollektiv. In einer gesonderten Untersuchung überprüften wir das Verhalten der CHE-Aktivität bei Hämodialyse.

6.4.1 Ergebnisse

6.4.1.1 Chronische Niereninsuffizienz

Wie die Tabelle Nr. 19 zeigt, liegen die CHE-Aktivitäten bei chronischer Niereninsuffizienz mit Proteinurie im Normalbereich oder sind absolut erniedrigt. Dieses Ergebnis stimmt mit Maier (154) überein.

Tabelle Nr. 19

Nr.	Diagnose	CHE U/l	GPT U/l	γ-GT U/l	HST mg%	Creat. mg%	Alb. g%	Protein i. Harn qual.
1	chron. Pyelonephritis Schrumpfnieren	6520	15	59	219	5,7	4,84	++
2	Schrumpfnieren	5660	9	20	102	2,6	3,67	+
3	chron. Pyelonephritis	5660	5	-	130	6,5	4,04	++
4	chron. Pyelonephritis	5280	8	29	72	1,5	3,07	++
5	chron. Pyelonephritis	3440	6	-	75	4,1	3,36	+
6	chron. rezidivierende Pyelonephritis	2825	29	-	98	2,8	-	+
7	chron. Pyelonephritis	2710	8	10	64	2,0	2,25	+
8	Nephropathia Kimmel- stiell-Wilson	2485	6	16	-	10,5	2,19	++
9	chron. Pyelonephritis	2375	6	-	97	2,3	2,96	+
10	chron. Pyelonephritis Schrumpfnieren	1855	11	34	110	1,5	3,61	+

6.4.1.2 Akute Niereninsuffizienz

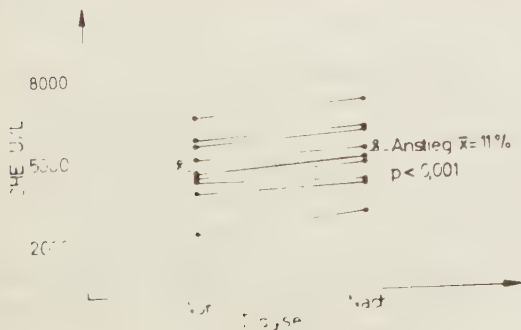
Nr.	Diagnose	CHE U/l	GPT U/l	γ-GT U/l	HST mg%	Creat. mg%	Alb. g%	Protein i. Harn qual.
11	akute Niereninsuff.	1365	15	-	48	2,0	2,78	+

6.4.1.3 Dialyse und CHE-Aktivität

Nr.	Diagnose	Vor CHE U/l	Nach CHE U/l	Dialyse GPT U/l	Alb. g%	HST mg%	Creat. mg%
12	chron. Pyelonephritis Schrumpfnieren	6520	7010	10	4,98	45	5,3
13	chron. Pyelonephritis Schrumpfnieren	5660	6070	12	4,48	69	5,5
14	Gichtniere	5460	6070	7	4,27	52	6,6
15	chron. Pyelonephritis	4920	5280	5	4,24	51	7,9
16	Goodpasture-Syndrom extra-u. intrakapilläre proliferative GN	4430	4750	-	4,40	40	4,5
17	chron. Glomerulo- nephritis (GN)	4275	4920	8	4,47	45	4,6
18	Nephrosklerose	4125	4125	9	4,38	45	6,1
19	chron. Pyelonephritis	3700	4125	13	4,34	77	5,8
20	chron. Pyelonephritis Cystennieren	2165	2940	10	3,75	85	5,8

Die CHE-Aktivitäten vor- und nach Dialyse sind in Abb. Nr. 11 dargestellt.

Abb. 11 Verhalten der Cholinesterase-Aktivität im Serum bei der Hämodialyse niereninsuffizienter Patienten



6.4.1.4 Nephrotisches Syndrom

Auf den Zusammenhang zwischen CHE-Aktivität und nephrotischem Syndrom wird in Kap. 7.3, Erhöhungen der CHE-Aktivitäten, eingegangen.

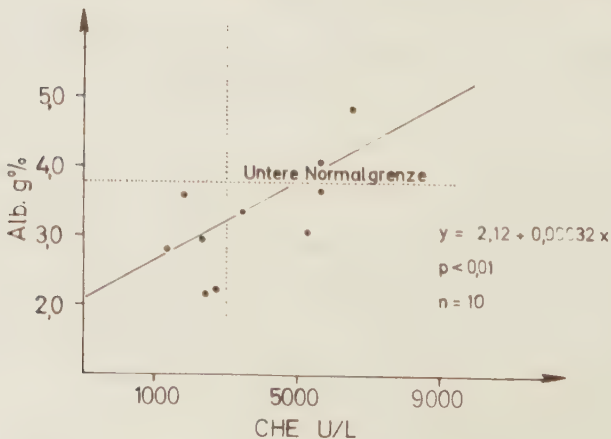
6.4.2 Ergebnisse anderer Autoren

1. Faber (54) berichtet, daß bei Patienten mit Proteinurie eine Umkehr der normalen Beziehung zwischen Albumin und Cholinesterase zu beobachten ist; der Anstieg der CHE-Aktivität ist umso größer, je höher der Albuminverlust im Urin ist.
2. Maier (154) ermittelte bei Nephritis normale bis mäßig erniedrigte CHE-Aktivitäten.

6.4.3 Diskussion der eigenen Beobachtungen

In der Abb. Nr. 12 ist das parallele Verhalten von CHE-Aktivität und Albuminkonzentration deutlich erkennbar. Bei Albuminverlust scheint parallel die CHE-Synthese in den Leberzellen normalerweise eingeschränkt zu werden und/oder die Ausscheidung bzw. der Abbau gesteigert zu sein.

Abb. 12 Beziehung zwischen Cholinesterase-Aktivität und Albuminkonzentrationen im Serum bei Niereninsuffizienz



Die Beobachtungen von Faber (54), der von einer Umkehr der normalen Albumin/CHE-Beziehung bei Proteinurie berichtet, scheint nur bei Patienten mit nephrotischem Syndrom zuzutreffen (Kap.7.3). Daß aber die CHE-Aktivität bei chronischer Niereninsuffizienz mit Proteinurie und verminderter Albuminkonzentration auch im Normalbereich liegen kann, zeigen die Patienten Nr. 2, 4 und 5 in Tab. Nr.19. Eine Erklärung dieses Phänomens ergibt sich aus dem geringeren Molekulargewicht des Albuminmoleküls.

Das Albuminmolekül mit einem Molekulargewicht von 50 000 passiert bei Proteinurie leicht den glomerulären Filter, während die CHE wegen ihres sehr viel höheren Molekulargewichtes von über 300 000 (Kap.1.3) zurückgehalten wird.

Wir können demnach feststellen, daß bei Patienten mit Proteinurie bei chronischer Niereninsuffizienz in der Regel ein paralleles Verhalten von Albumin und CHE zu beobachten ist. Dies zeigt auch deutlich der Fall Nr.19, wo ein Ansteigen der Albuminkonzentration und der CHE-Aktivität in den Normalbereich nach Besserung des Krankheitszustandes festzustellen war.

Ein ähnliches Verhalten der beiden Parameter zeigt der Fall Nr.20 bei dem während des Klinikaufenthaltes eine akute Niereninsuffizienz aufgetreten war.

Auch die Ergebnisse unserer Dialysepatienten (Abb.Nr.11), bei denen ein durchschnittlicher Proteinverlust von 1-2 g/Woche auftritt, bestätigen das oben genannte Verhalten von Albumin und CHE. Die CHE-Aktivität nach Dialyse liegt um durchschnittlich 11 % höher als vor Dialyse. Dieses Verhalten der CHE-Aktivität ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$) und kann durch eine Konzentrationszunahme des Serums erklärt werden, da pro Dialyse ca. 3 Liter Extrazellulärflüssigkeit entzogen werden.

Aus dem Gesagten kann der Schluß gezogen werden, daß bei Nierenerkrankungen (außer beim nephrotischen Syndrom, Kap.7.3) keine Indikation zur Bestimmung der Cholinesterase gegeben ist. Eine Ausnahme stellt evtl. das nephrotische Syndrom dar (Kap.7.3), da sich hier im Gegensatz zur Niereninsuffizienz eine erhöhte CHE findet. Doch liefert auch hier die CHE keine über die herkömmlichen diagnostischen Parameter (Cholesterin, Elektrophorese) hinausgehende Information.

	NORMAL- BEREICH	DATUM					
		3.10. 75	23.10. 75	1.12. 75			
CHE	3000-8000 U/I	2435	2940	4520			
GOT	bis 19 U/I	9	-	-			
GPT	bis 24 U/I	6	-	-			
γ -GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	16					
AP	60 - 190 U/I	156					
LAP	11-35 U/I						
LDH	80 - 240 U/I						
BILI - GES.	bis 1,1 mg%						
PI	70 - 100 %	100					
TG	50 - 200 mg%						
CHOL.	bis 270 mg%						
ALB.-rel.%	58-68,4	34,8		45,4			
ALB.-g%	3,77 - 5,82	2,12		3,41			
γ -GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	24,0		25,6			
GES.-EIW.	6,5 - 8,5 g%	6,3		7,5			
HST	20 - 50 mg%	-		34			
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%	10,5		1,1			

Patient, 40 Jahre, 167 cm/57,5 kg

- Diagnose: 1. Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
 2. Kimmelstiel-Wilson-Syndrom bei Proteinurie bis 5 g/Tag
 3. Hypertonus

	NORMAL- BEREICH	DATUM						
		2.10. 75	9.10. 75	24.10. 75	28.10. 75	30.10. 75	10.11. 75	18.11. 75
CHE	3000-8000 U/I	2825	2375	2270	991	1365	2060	2485
GOT	bis 19 U/I	19	9	17				
GPT	bis 24 U/I	15	5	11				
γ -GT	bis 18 U/I bis 28 U/I							
AP	60 - 190 U/I							
LAP	11-35 U/I							
LDH	80 - 240 U/I							
BILI - GES.	bis 1,1mg%							
PI	70 - 100 %							
TG	50 - 200mg%							
CHOL.	bis 270 mg%							
ALB.-rel.%	58-68,4	47,8				39,8	43,2	
ALB.-g%	3,77 - 5,82	3,15	-			2,79	3,15	
γ -GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%							
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	6,6				7,0	7,3	
HST	20 - 50 mg%	88	96		60	48	34	46
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%	2,8	5,8		2,3	2,0	1,6	1,2
ERYS								
Hb								
LEUKOS								

Patientin, 79 Jahre,

- Diagnose: 1. Nach Schenkelhalsfraktur links wurde am 3.9.75 eine Totalendoprothese ausgeführt.
2. Während des Aufenthaltes in der Klinik: Mitte Oktober : akute Niereninsuffizienz
3. Harnwegsinfektion

6.5 Durchfallerkrankungen

Bei Durchfallerkrankungen verschiedener Genese wurden Verminderungen der CHE beobachtet. Auch in unserem Krankengut fanden sich 5 Fälle mit absolut verminderter CHE-Aktivität, wobei in 2 Fällen noch eine zusätzliche Leberschädigung zu beobachten war.

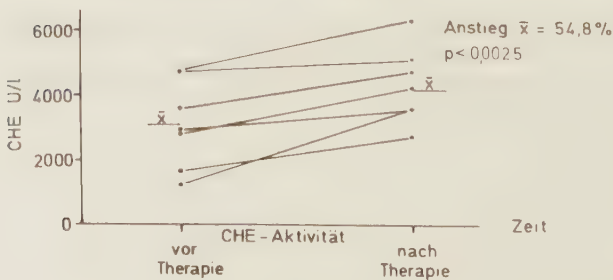
6.5.1 Ergebnisse

Tabelle Nr. 20

Nr.	Diagnose	Bei Einweisung				Vor Entlassung/Tod		(+) (+)
		CHE U/l	GPT U/l	γ -GT	Alb. g%	CHE U/l	Alb. g%	
1	Colitis ulcerosa	4750	8	59	3,58	5100	3,87	
2	chron.unspezif. Enteritis	4750	12	9	-	6290	4,25	
3	Salmonellen Enteritis	3570	29	13	3,24	4750	-	
4	unklare Enteritis	2940	23	-	-	3570	-	
5	Colitis ulcerosa	2825	12	16	3,21	4275	3,53	
6	Salmonellen Enteritis	1755	6	-	2,19	2060	-	(+)
7	infektiöse Enteritis und chron.fibros. Hepatitis	1655	81	160	3,35	2710	-	
8	schwere Enteritis unspez.Hepatitis	1270	58	134	1,93	3570	3,95	

Die CHE-Aktivitäten vor- und nach Therapie haben wir in der folgenden Abb.Nr.13 dargestellt.

Abb.13 Einfluß der Therapie von Durchfallerkrankungen auf die Cholinesterase im Serum



6.5.2 Diskussion

Bei Proteinverlust durch verminderte Resorption im Dünndarm kommen relativ und absolut verminderte CHE-Aktivitäten vor (Tab.Nr.20). Besonders im Fall Nr.21 ist ersichtlich, daß das Auftreten einer relativen oder absoluten Verminderung der CHE-Aktivität von mehreren Faktoren abhängig sein kann (Kap.6.+5.):

1. Von der Höhe der CHE-Aktivität vor Erkrankung.
2. Von der Dauer und der Höhe des Proteinverlustes.
3. Vom Ausmaß und der Dauer sekundärer Leberparenchymschädigungen.

Wie die Abb. Nr.13 zeigt, steigt die CHE-Aktivität nach Einsetzen der Therapie und Besserung des Krankheitsbildes um durchschnittlich 54,8 % an. Der Anstieg der CHE-Aktivität zusammen mit der Albuminkonzentration ist auch in Fall Nr.22 deutlich zu verfolgen. Dieses Verhalten der CHE-Aktivität könnte bei einer Verlaufsbeobachtung prognostisch verwertet werden.

6.6 Hormoneinflüsse auf die CHE

Im folgenden Kapitel möchten wir die Wirkung von Insulin, Schilddrüsenhormonen, weiblichen Sexualhormonen und Glucocorticoiden auf die CHE-Aktivität diskutieren.

6.6.1 Insulin

6.6.1.1 Ergebnisse

Bei der Nulldiät-Studie (Kap.6.1.2) wurde bei einer Patientin ein interessantes Phänomen beobachtet: Diese Patientin war nach 4 Wochen der Nulldiät überdrüssig, und aß am Sonntag, den 13.7.75 in einer Konditorei ausgiebig Torte mit Sahne. Bei der Kontrollmessung am Dienstag, den 15.7.75 fiel dann ein starker Abfall der CHE-Aktivität von 8200 U/l auf 2165 U/l (s.Abb.Nr.14) auf, ohne daß sich die anderen Laborwerte (Triglyceride, Albumin) wesentlich geändert hätten. 14 Tage nach dem steilen Ab-

	NORMAL- BEREICH	DATUM					
		23.10. 75	10.29.10.	6.11.	11.11.	25.11. 75	
CHE	3000-8000 U/I	1270	1560	2060	2595	3570	
GOT	bis 19 U/I	36	20	10	14	9	
GPT	bis 24 U/I	58	34	7	14	9	
γ -GT	bis 18 7 U/I bis 28 2	134	64	-	-	21	
AP	60 - 190 U/I	357	212	195	-	123	
LAP	11-35 U/I	1,3				n	
LDH	80 - 240 U/I						
BILI-GES.	bis 1,1mg%						
PI	70 - 100%						
TG	50 - 200mg%						
CHOL.	bis 270 mg%						
ALB.-rel.%	58-68,4	34,5	38,4	-	42,9	47,0	
ALB.-g%	3,77 - 5,82	1,93	2,61		3,13	3,95	
γ -GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%						
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%						
HST	20 - 50 mg%						
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%						
ERYS							
Hb							
LEUKOS							

Patient, 62 Jahre, 176 cm / 65 kg

Aufnahme wegen massiver Durchfälle und Fieber;

Diagnose: Enteritis unklarer Genese mit massiven Durchfällen

Leberhistologie: geringe Verfettung 10 % und unspezifische
reaktive Hepatitis mit deutlicher Eosinophilie.

	NORMAL- BEREICH	DATUM					
		22.9.	9.10.	12.11.	3.12.		
		75	75	75	75		
CHE	3000-8000 U/I	2060	2825	2710	4275		
GOT	bis 19 U/I	11					
GPT	bis 24 U/I	12					
γ -GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	16					
AP	60 - 190 U/I	91					
LAP	11-35 U/I						
LDH	80 - 240 U/I						
BILI - GES.	bis 1,1mg%						
PI	70 - 100%						
TG	50 - 200mg%						
CHOL.	bis 270 mg%						
ALB.-rel.%	58-68,4	48,7	45,8	59,6	54,3		
ALB.-g%	3,77 - 5,82	2,19	3,02	3,40	3,53		
γ -GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%						
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%						
HST	20 - 50 mg%						
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%						

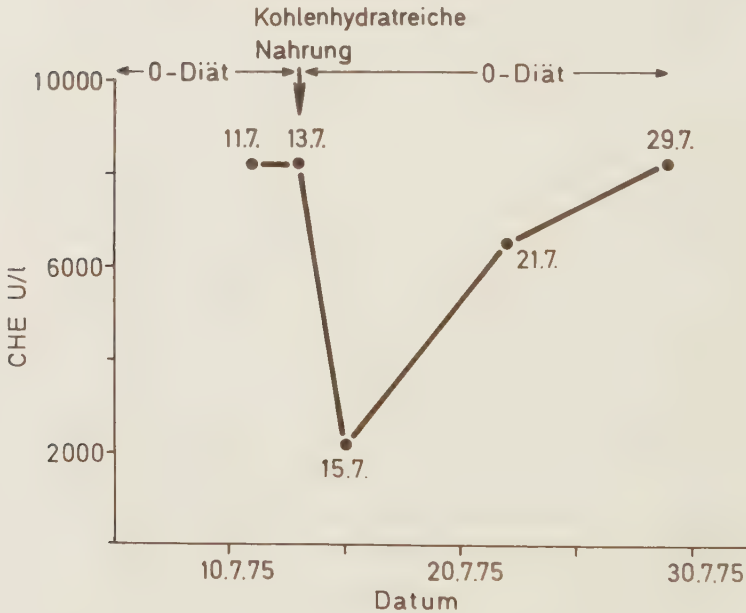
Patient, 33 Jahre, 174 cm/60,9 kg, BKS 60/106

Aufnahme wegen 5-8 Diarrhoen/Tag seit ca. 8 Tagen;

Diagnose: akuter Schub einer bereits bekannten Colitis ulcerosa.

fall wurde die ursprüngliche CHE-Aktivität von 8200 U/l wieder erreicht, obwohl die Patientin jetzt weiter hungerte.

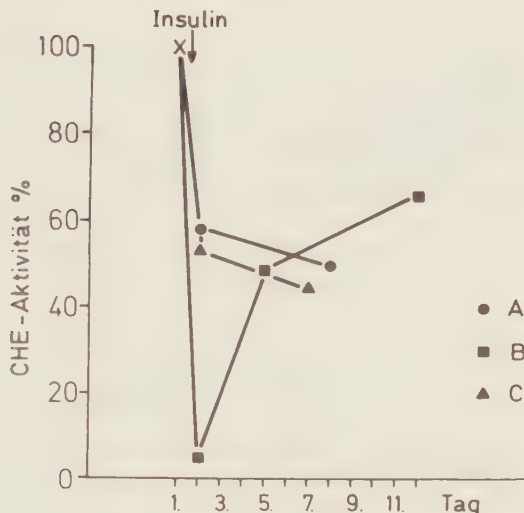
Abb.14 Verhalten der Cholinesterase im Serum bei abrupter Unterbrechung einer Null-Diät



Dieser plötzliche Abfall war nie zu beobachten, wenn die Patienten weiter hungerten (Kap.6.1.2).

Um unsere Vorstellung, daß möglicherweise Insulin am Aktivitätsverlust der CHE beteiligt war, zu prüfen, haben wir bei 3 Patienten mit Coma diabeticum, die mit Insulin therapiert wurden, den Verlauf der CHE-Aktivitäten verfolgt. In allen drei Fällen konnte 1 Tag nach Therapiebeginn mit Insulin ein deutlicher Abfall der CHE-Aktivität (Abb.Nr.15) beobachtet werden. Bei einem dieser Fälle betrug der Abfall der CHE 94 % der Ausgangsaktivität. Um auszuschließen, daß der Abfall der CHE-Aktivität auf die direkte Hemmwirkung des Insulins zurückzuführen ist, führten wir einen Versuch in vitro mit einer Insulinkonzentration von 100 bzw. 1000 μ Units/ml durch.

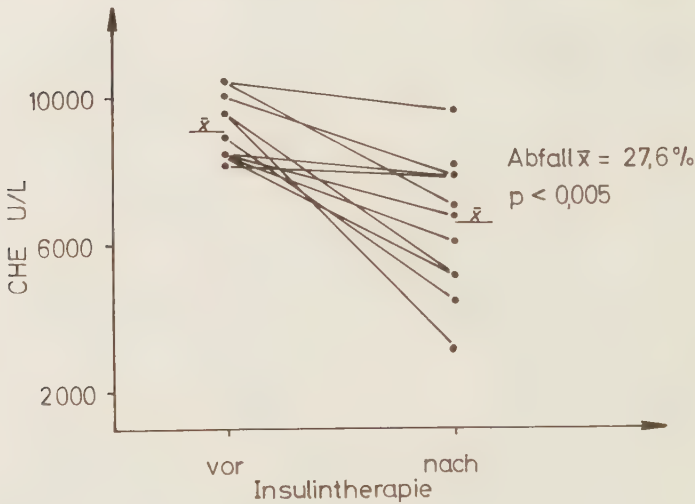
Abb.15 Verhalten der Cholinesterase-Aktivität bei 3 akut entgleisten Diabetikern nach Einleitung der Insulintherapie



Bei drei Patienten, die mit diabetischem Koma eingeliefert wurden, betrugen die Cholinesterase-Aktivitäten vor Therapiebeginn 2975 U/l (A), 8480 U/l (B), 9160 U/l (C). Die Ergebnisse der folgenden Tage wurden in % dieser Ausgangsaktivität dargestellt.

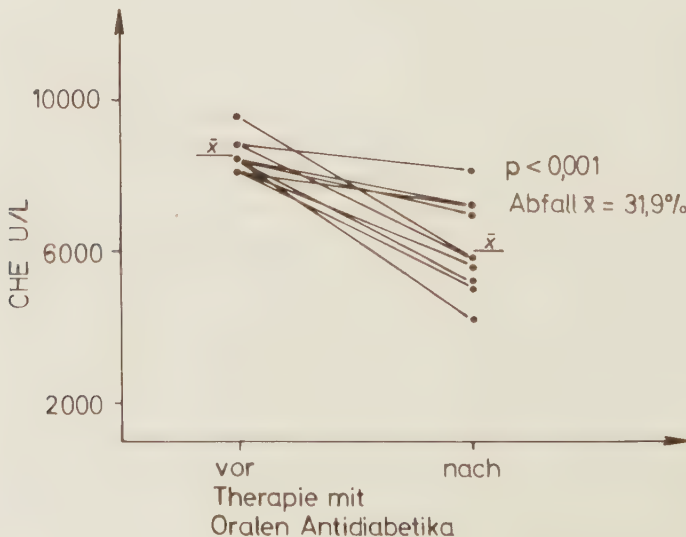
Dabei konnte jedoch keine Wirkung des Insulins auf die CHE-Aktivität festgestellt werden. In diesem Zusammenhang wollten wir zu klären versuchen, ob der Abfall der CHE-Aktivität nur nach Therapie mit exogenem Insulin auftrat. Zu diesem Zweck haben wir 22 Patienten mit Diabetes mellitus und erhöhter CHE-Aktivität, je nach der durchgeführten Therapie in 2 Gruppen eingeteilt. In 12 Fällen wurde die Therapie mit Insulin durchgeführt (Abb.Nr.16), wobei sich ein Abfall der CHE-Aktivität von durchschnittlich 27,6 % ergab.

Abb.16 Cholinesterase-Aktivitäten im Serum bei 12 Patienten mit Diabetes mellitus vor und nach Insulintherapie



In der anderen Gruppe (Abb.Nr.17) wurden 10 Patienten mit oralen Antidiabetika und/oder Diät therapiert, wobei sich ein Abfall der CHE-Aktivität von durchschnittlich 31,9 % ergab.

Abb.17 Cholinesterase-Aktivitäten im Serum bei 10 Patienten mit Diabetes mellitus vor und nach Therapie mit oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe)



6.6.1.2 Ergebnisse anderer Autoren

1. Vincent (253) konnte keine direkte Beziehung zwischen dem Insulinspiegel und der CHE-Aktivität feststellen.
2. Lynch (150) beschreibt eine Hemmung der CHE durch Fettsäuren.
3. Maier (154) ist der Ansicht, daß Patienten mit Diabetes mellitus einen normalen CHE-Spiegel besitzen.
4. Belfiore (18) berichtet, daß die CHE das einzige Enzym ist, das bei einem diabetischen Koma innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der ketoazidotischen Periode abfällt.
5. Mustea (171) beobachtete bei Karzinom-Patienten nach einer Hyperglycämiediät eine signifikante Verminderung der CHE-Aktivität nach 24 und 48 Stunden.

6.6.1.3 Diskussion

Das Verhalten der CHE-Aktivität bei der Patientin in Abb.Nr. 14 ließ die Überlegung zu, daß durch die plötzliche Einnahme großer Glukosemengen eine reaktive Insulinsekretion erfolgte, die direkt oder indirekt den Abfall der CHE-Aktivität bewirkt. Gegen eine direkte Hemmung spricht unser Versuch in vitro. Da wir auch bei unseren 3 Patienten mit diabetischem Koma einen starken Abfall der CHE-Aktivität nach Insulintherapie beobachten konnten (Abb. 15), schien eine indirekte Wirkung dieses Hormons auf die Serumenzymaktivität wahrscheinlich.

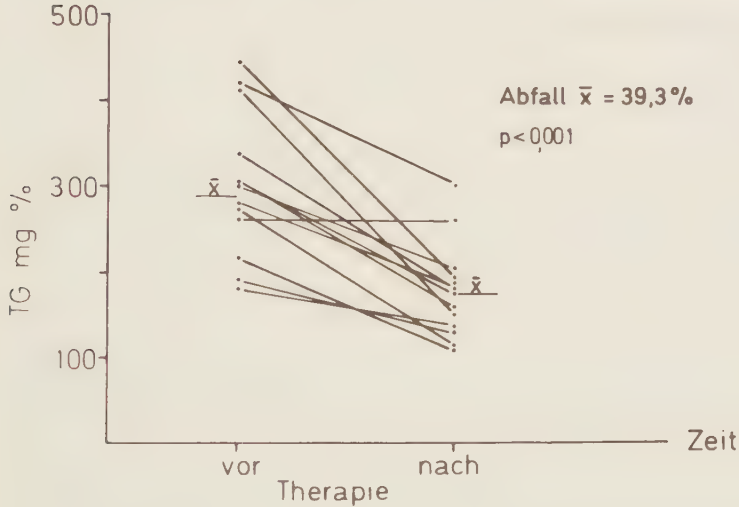
Die Fälle B und C entsprechen im Verhalten der CHE-Aktivität den Patienten mit Diabetes mellitus und erhöhter CHE-Aktivität: Nach Einleiten der Therapie kommt es zu einem Absinken der CHE-Aktivität um durchschnittlich 27,6 % bzw. 31,9 %. Dieses Absinken scheint nicht von der durchgeführten Therapie (Insulin, orale Antidiabetika und/oder Diät) abhängig zu sein. Demnach ist es möglicherweise keine spezifische Wirkung des Insulins, sondern steht mit der Normalisierung des Glukose- bzw. Fettstoffwechsels im Zusammenhang. Dies wird bestätigt durch das Verhalten der Triglyceride bei 13 von den 22 Patienten der Abb.Nr. 18 vor u.nach Therapie (Abb.18).

Als Ausdruck für die Normalisierung des Fettstoffwechsels sinken die Triglyceride um durchschnittlich 39,3 % ab. Auffallend ist, daß der Abfall der CHE-Aktivität bei Nulldiät ebenfalls in etwa den oben erzielten Ergebnissen entspricht.

Der Fall in Abb.Nr.14, sowie der Fall A in Abb.Nr.15 zeigen ein anderes Verhalten der CHE-Aktivität. Hier fällt die CHE-Aktivität steil ab, steigt aber rasch wieder in die Nähe des Ausgangswertes an. Dies ließe sich am ehesten durch eine Hemmung der CHE durch einen bei der Insulinbehandlung frei werdenden Metaboliten erklären. Auf der anderen Seite wäre es denkbar, daß Insulin die Inaktivierung oder Elimination der CHE beschleunigt. Der Wiederanstieg wäre im ersten Fall durch einen Abbau des hypothetischen Hemmstoffes bedingt, und im zweiten durch eine Neusynthese zu erklären. Um diese Mechanismen aufzuklären, wären weitere Untersuchungen notwendig.

Das auffällig parallele Verhalten von CHE-Aktivität und Triglyceridspiegel bei Diabetikern deutet auf einen Zusammenhang zwischen Lipoproteinstoffwechsel und Cholinesterase hin, wie er verschiedentlich postuliert wurde (7.4.). Auch unsere Untersuchungen bei Hyperlipämien zeigen diesen Zusammenhang auf. Das rasche Absinken der Lipoprotein triglyceridspiegel nach Insulin wird durch eine Aktivierung der gewebsständigen Lipoproteinlipase erklärt, welche durch Insulin bewirkt wird. Möglicherweise wird mit dem Lipoprotein gleichzeitig die Serumcholinesterase aus dem Serum entfernt. Die bei Diabetikern gemachten Beobachtungen lassen jedenfalls den Schluß zu, daß unter den Bedingungen der gesteigerten Insulinsekretion und/oder erhöhter Insulinempfindlichkeit (Hunger, Diät) die Halbwertszeit der Seruminsulinaktivität von Tagen auf Stunden abnimmt.

Abb.18 Triglyceridkonzentrationen im Serum bei 13 Patienten mit Diabetes mellitus vor und nach Therapie



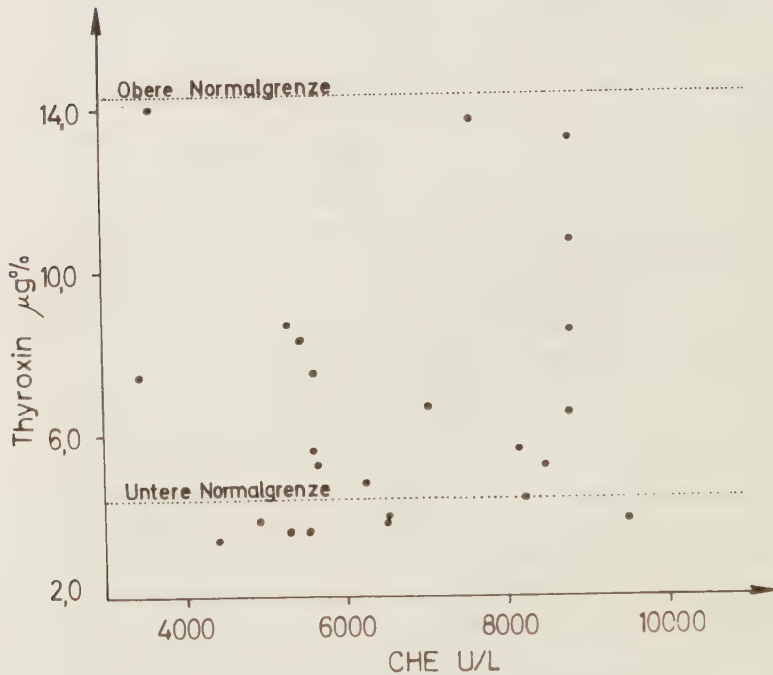
6.6.2 Schilddrüsenhormone

Nach unseren Auswahlkriterien wurde kein Patient mit einer Schilddrüsenerkrankung erfasst. Um eine Beziehung zur Schilddrüsenfunktion zu prüfen, wurde bei 25 Patienten gleichzeitig mit der CHE-Aktivität der Thyroxin-Spiegel im Serum bestimmt.

6.6.2.1 Ergebnisse

Bei 25 Patienten ohne Lebererkrankung sind in der Abb.Nr. 19 die Thyroxinspiegel und die CHE-Aktivitäten aufgetragen.

Abb. 19 Cholinesterase-Aktivität und Thyroxinspiegel
im Serum von 25 Patienten



Nach diesen Ergebnissen ist ein Zusammenhang zwischen Thyroxinspiegel und CHE-Aktivität nicht erkennbar. Bei erniedrigten wie normalen Thyroxinspiegeln lagen die CHE-Werte über den ganzen Bereich von 3000 - 9000 E/l gestreut. Über eindeutig hyperthyreote Patienten liegen uns keine Erfahrungen vor, doch fanden Faber (53) und Milhorat (167) bei Patienten mit Hyperthyreose normale CHE-Werte. Im Gegensatz dazu fand Gitman (68) in 18 Fällen mit Hyperthyreose signifikant erhöhte Werte der CHE; nach durchgeführter Therapie sank die CHE-Aktivität in den Normalbereich ab.

6.6.3 Weibliche Sexualhormone

Wir möchten in diesem Kapitel die Ergebnisse verschiedener Autoren über den Einfluß von weiblichen Sexualhormonen auf die CHE-Aktivität darstellen und diskutieren.

6.6.3.1 Verhalten der CHE-Aktivität während der Schwangerschaft

6.6.3.1.1 Ergebnisse anderer Autoren

1. Robertson (200) fand ein Absinken der CHE-Aktivität während der Schwangerschaft, das in der 10. Schwangerschaftswoche einsetzt und im mittleren und letzten Drittel der Schwangerschaft deutlich wird.
2. Redderson (196) berichtet von einer durchschnittlichen Verminderung der CHE-Aktivität von 26 % am Ende der Schwangerschaft.
3. Chull (29) schreibt, daß die CHE-Aktivität zusammen mit der Albuminkonzentration während der Schwangerschaft kontinuierlich abnimmt. Ein Hemmstoff, der für das Absinken verantwortlich sein könnte, wurde im Serum schwangerer Frauen nicht gefunden.

6.6.3.1.2 Diskussion

Gemeinsames Ergebnis der zitierten Autoren ist ein Absinken der CHE-Aktivität während der Schwangerschaft. Ein Absinken um 26 % führt in der Regel nur zu einer relativen Verminderung der CHE-Aktivität, d.h. eine absolute Verminderung der CHE-Aktivität ist durch eine Schwangerschaft nicht zu erwarten.

Als Ursache für die Verminderung der CHE-Aktivität sind eine Zunahme der Körperflüssigkeit während der Schwangerschaft und die Wirkung von Hormonen zu diskutieren. Da bei der Einnahme von oralen Kontrazeptiva ähnliche Wirkungen auf die CHE-Aktivität festgestellt wurden (Kap.6.6.3.2), ist die Wirkung von weiblichen Sexualhormonen als sehr wahrscheinlich anzunehmen. Dafür spricht auch die Tatsache, daß während der Schwangerschaft die Konzen-

trationen von Gestagenen (Progesteron) und insbesondere von Östrogenen (5-10 fach) im mütterlichen Blut kontinuierlich zunehmen (157).

6.6.3.2 Orale Kontrazeptiva und CHE-Aktivität

6.6.3.2.1 Ergebnisse anderer Autoren

1. Redderson (196) fand bei Frauen, die mit oralen Kontrazeptiva behandelt wurden, eine durchschnittliche Verminderung der CHE-Aktivität um 20,7 %. Der Autor hält eine direkte Einwirkung der Sexualsteroiden aus folgenden Gründen für unwahrscheinlich:
 - a) Durch Mischversuche sind keine Hemmstoffe nachzuweisen.
 - b) Bei in vitro-Versuchen hatten Steroide keinen Einfluß auf die CHE-Aktivität.
 - c) Während der Cyclusbehandlung mit Kontrazeptiva nimmt die CHE-Aktivität langsam ab und erholt sich langsam wieder.
2. Sundermann (225) beschreibt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva auch auf andere Serumproteine; z.B ist das Albumin zwischen 12 - 21 % und das Gesamtprotein um ca. 12 % vermindert.
3. Robertson (200) konnte bei 33 Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, nach 3 Monaten eine Verminderung der CHE-Aktivität um ca. 20 % feststellen.

6.6.3.2.2 Diskussion

Orale Kontrazeptiva führen zu einer relativen Verminderung der CHE-Aktivität im Serum, die durchschnittlich ca. 20 % beträgt. Ähnliche Befunde ergeben sich auch in der Schwangerschaft. Als Mechanismen für die Verminderung der CHE-Aktivität kommen eine Unterdrückung der Synthese der CHE-Isoenzyme in den Leberzellen, die herabgesetzte Freisetzung oder eine kürzere Halbwertszeit in Frage. Da hormonelle Kontrazeptiva von einer großen Anzahl jüngerer Frauen eingenommen werden, muß diese Tatsache unbedingt bei der Aufstellung von Normalbereichen berücksichtigt werden. Vielleicht lassen sich damit auch die unterschiedlichen

Ergebnisse bezüglich der Normalbereiche bei Frauen und Männern erklären (Kap.3.7). In neueren Arbeiten sind bei Frauen um ca. 15 % niedrigere CHE-Aktivitäten als bei Männern gefunden worden.

6.6.4 Glucocorticoide

Glucocorticoide sind Hormone der Nebennierenrinde, die in vielfältiger Weise in den Stoffwechsel eingreifen. Eine besondere Bedeutung gewinnen diese Substanzen dadurch, daß sie bei einer Vielzahl von Erkrankungen therapeutisch eingesetzt werden (130). Hier soll nur ihre Wirkung auf die CHE-Aktivität im Serum dargestellt werden.

6.6.4.1 Ergebnisse

Wir haben in den Fällen Nr.23 und 24 zwei Beispiele ausgewählt, um die dosisabhängige Wirkung der Glucocorticoide auf die CHE-Aktivität zu verdeutlichen. In Fall Nr.23 führt eine Dauermedikation von 10 - 20 mg Ultralan täglich nicht zum Abfall der CHE-Aktivität. Bei der sehr hohen Glucocorticoiddosierung bis 200 mg/Tag in Fall Nr.24 zeigte sich jedoch eine deutliche Verminderung der CHE-Aktivität.

6.6.4.2 Ergebnisse anderer Autoren

Hier soll nur die Arbeit von Foldes (60) dargestellt werden, der den Einfluß von Glucocorticoiden auf die CHE-Aktivität untersuchte und zu folgenden Ergebnissen kam:

1. Bei Patienten, die relativ hohe Dosen von Prednison (50 - 100 mg/Tag) oral erhielten, war ein ca. 50 %iger Abfall innerhalb von 12 Tagen zu beobachten.
2. Nach Verringerung der Prednison Dosen auf 10 - 15 mg/Tag stieg die CHE-Aktivität langsam wieder an, und erreichte nach 30 bis 60 Tagen wieder den Wert wie vor der Behandlung.
3. In vitro hemmen die Glucocorticoide die CHE nicht.

	NORMAL- BEREICH	DATUM					
		9.9. 75	13.10. 75	24.11. 75			
CHE	3000-8000 U/I	6290	6290	7290			
GOT	bis 19 U/I	10		15			
GPT	bis 24 U/I	12		21			
γ-GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	23					
AP	60 - 190 U/I	102		99			
LAP	11-35 U/I						
LDH	80 - 240 U/I						
BILI - GES.	bis 1,1mg%						
PI	70 - 100 %						
TG	50 - 200mg%						
CHOL.	bis 270 mg%						
ALB.-rel.%	58-68,4	55,1	57,6	53,5			
ALB.-g%	3,77 - 5,82	4,30	4,15	4,29			
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	23,3	18,1	24,0			
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	7,8	7,2	8,1			
HST	20 - 50 mg%						
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%						

Patientin, 41 Jahre,

Diagnose: Lupus erythematodes visceralis

Dauermedikation von 10 - 20 mg Ultralan

	NORMAL- BEREICH	DATUM				
		23.10. 75	30.10. 75	6.11. 75		
CHE	3000-8000 U/l	5460	2375	2925		
GOT	bis 19 U/l		9			
GPT	bis 24 U/l		20			
γ-GT	bis 18 U/l bis 28 U/l					
AP	60 - 190 U/l					
LAP	11-35 U/l					
LDH	80 - 240 U/l					
BILI - GES.	bis 1,1mg%					
PI	70 - 100 %					
TG	50 - 200mg%					
CHOL.	bis 270mg%					
ALB.-rel.%	58-68,4	66,4	57,6			
ALB.-g%	3,77 - 5,82	4,53	3,63			
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	12,5	13,7			
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	6,9	6,3			
HST	20 - 50 mg%					
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%					

Patient, 67 Jahre, guter EZ

Diagnose: Epidermolysis acuta toxica Lyell

Aufnahme wegen plötzlichem Unwohlsein und Blasenbildung an rechter Hand und Rücken.

Medikamente: 23.10./200 mg Decortin; 24.10./100 mg Decortin;
25.10.+26.10./50 mg Decortin; 27.10.-1.11./25 mg Decortin;
2.11.-14.11./15 mg Decortin.

4. Die Verminderung der CHE-Aktivität im Serum wird durch die Unterdrückung der CHE-Synthese in den Leberzellen erklärt.

6.6.4.3 Diskussion

Glucocorticoide können zu einer relativen oder absoluten Verminderung der CHE-Aktivität im Serum führen. Diese Wirkung ist jedoch stark dosisabhängig. Unterhalb einer Tagesdosis von 20 mg/Tag ist keine Verminderung der CHE-Aktivität zu erwarten. Es ist nicht klar, ob diese Wirkung durch Hemmung der Synthese des Enzyms oder andere Mechanismen zustande kommt.

6.7 Medikamente und Strahlentherapie

Von verschiedenen Medikamenten ist bekannt, daß sie eine Verminderung der CHE-Aktivität im Serum bewirken. Über orale Kontrazeptiva und Glucocorticoide wurde bereits im Kap.6.6 berichtet.

6.7.1 Einleitung

Die CHE-Isoenzyme besitzen an ihrer Oberfläche wenigstens zwei Bindungsstellen (8):

1. Esteratisches Zentrum, das durch seine bestimmte Aminosäuresequenz für die Substratspezifität verantwortlich ist.
2. Anionisches Zentrum, das den kationischen Substratteil durch Van-der-Waals-Kräfte bindet.

Es gibt verschiedene Substanzen, die sich an diese Zentren anlagern können, und auf diese Weise das Enzym direkt hemmen. Diese Substanzen werden auch als Anticholinesterasen bezeichnet. Auffallend ist, daß die meisten dieser Hemmstoffe fettlöslich sind (11).

In diesem Kapitel werden auch Medikamente aufgeführt, die nicht über eine direkte Hemmung eine Verminderung der CHE-Aktivität bewirken.

6.7.2 Zytostatika

Von den bekannten Zytostatika führen nur die alkylierenden Verbindungen (282) und das Zytostatikum L-Aspariginase zu einer signifikanten Verminderung der CHE-Aktivität im Serum.

6.7.2.1 Alkylierte Verbindungen unter besonderer Berücksichtigung des Medikamentes Endoxan (Cyclophosphamid)

Bei in vitro Versuchen mit Zytostatika hatten nur die alkylierenden Verbindungen wie Triäthylen-Melamin (TEM), Cyclophosphamid (Endoxan), Mechlorethamin (Nitrogen Mustard) und Triäthylen Thiophosphoramid (Thio-tepa) eine signifikante Hemmwirkung auf die CHE (282). Wir möchten nur auf das Medikament Cyclophosphamid (Endoxan) näher eingehen.

Das Medikament Endoxan (Cyclophosphamid) ist ein Zytostatikum aus der Stickstofflostgruppe, die mit Phosphorsäure gekoppelt ist, d.h. ein Abkömmling der organischen Phosphorsäureverbindungen. Der chemische Name lautet N,N-Bis(β-chloräthyl)-N,O-propylenphosphorsäureesterdiamid. Therapeutisch wird diese Substanz hauptsächlich bei chronischer lymphatischer und myeloischer Leukämie und bei Lymphogranulomatose eingesetzt (130).

6.7.2.1.1 Ergebnisse

Da die direkte Hemmung der CHE-Aktivität durch Endoxan hinlänglich bekannt ist, möchten wir nur den Fall Nr.25 als Beispiel anführen. Durch die vorangehende Endoxanapplikation wurde die CHE-Aktivität im Serum gehemmt, was zu einer starken absoluten Verminderung führte. Nach dem zytostatischen Stoß, steigt die CHE-Aktivität wieder in den Normalbereich an.

6.7.2.1.2 Ergebnisse anderer Autoren

Endoxan-

1. Wolff (277) konnte bei Gabe von 20 mg/kg Körpergewicht eine signifikante Hemmung der CHE-Aktivität nachweisen. Die niedrigsten Aktivitäten wurden 6, 12 und 24 Stunden nach Applikation gemessen. Die durchschnittliche Restaktivität betrug ca. 30 %. Nach 8 - 10 Tagen wurde der Ausgangswert wieder er-

	NORMAL - BEREICH	DATUM					
		27.10.17.11.					
CHE	3000-8000 U/I	1085	4430				
GOT	bis 19 U/I	9	12				
GPT	bis 24 U/I	11	7				
γ-GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	13	11				
AP	60 - 190 U/I	97	97				
LAP	11-35 U/I						
LDH	80 - 240 U/I						
BILI - GES.	bis 1,1mg%						
PI	70 - 100 %						
TG	50 - 200mg%						
CHOL.	bis 270 mg%						
ALB.-rel.%	58-68,4	56,5	53,6				
ALB.-g%	3,77 - 5,82	4,29	4,40				
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	20,8	21,0				
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	7,6	8,2				
HST	20 - 50 mg%						
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%						

Patient, 14 Jahre

Diagnose: Lymphoblastisches Sarkom

Medikation: 24.10. - 27.10.75 je 500 mg Endoxan.

reicht. Die Inaktivierung der CHE ist direkt proportional der Endoxankonzentration im Testansatz.

2. Priesching (190) bestimmte bei 10 Patienten nach intravenöser Zufuhr von 25 mg/kg Körpergewicht Endoxan die CHE-Aktivität. Dabei zeigte sich nach 18 - 24 Stunden ein deutlicher Abfall der CHE-Aktivität auf ca. 30 % des Ausgangswertes. Nach ca. 10 Tagen wurde die ursprüngliche Aktivität wieder erreicht.
3. Zsigmond (282) konnte in vitro Hemmversuchen für das Medikament Endoxan einen I_{50} -Wert von $4,0 \times 10^{-4} M$ bestimmen.

6.7.2.1.3 Diskussion

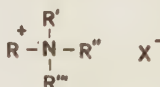
Das Zytostatikum Endoxan führt aufgrund einer direkten Hemmung der CHE zu einem schnellen und starken Abfall, durchschnittlich 30 % des Ausgangswertes der CHE-Aktivität. Wolff (277) stellt fest, daß wenige Stunden nach Endoxangabe, Nebenwirkungen wie Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle auftreten können. Diese Symptome deuten stark auf eine Beeinträchtigung des cholinergen Systems hin und könnten durch eine Hemmung der Acetylcholinesterase EC 3.1.1.7 (Kap.1.1) bedingt sein, da organische Phosphorsäureverbindungen sowohl die CHE EC 3.1.1.8 im Serum, als auch die Acetylcholinesterase EC 3.1.1.7 im Nervengewebe hemmt. (Kap. 1.3)

6.7.2.2 L-Asparaginase

Verschiedene Autoren (34,282) konnten bei Patienten, die mit L-Asparaginase behandelt wurden, eine Verminderung der CHE-Aktivität (nach 2 Wochen um ca. 63 % (34)), des Serumalbumins und der Lipoproteine feststellen. Als Ursache sind neben einer unterdrückten Proteinsynthese in den Leberzellen bestimmte Nebenwirkungen (Erbrechen, Gewichtsverlust) zu diskutieren.

6.7.3 Carbamatverbindungen

Carbamate sind Substanzen, die, die CHE direkt und reversibel hemmen (11,47) und folgende Grundformel besitzen:



Carbamatverbindungen haben für die CHE eine Bedeutung in der Forschung (Kap.1.3), Anästhesie und besonders in der Anwendung als Medikamente.

6.7.3.1 Carbamatverbindungen als Medikamente

Die direkte Hemmwirkung von Carbamatverbindungen auf die CHE ist schon lange bekannt und ausführlich beschrieben. Eine besondere Bedeutung besitzen diese Substanzen bei der Therapie der Myasthenia gravis, wobei folgende Verbindungen eingesetzt werden: Edrophoniumchlorid (Tensilon), Neostigmin (Prostigmin), Pyridostigmin (Mestinon) und Ambenoniumchlorid (Mytelase). Wir möchten nur einige Literaturstellen zitieren:

1. Smith (223), Long (147) bestimmten den I_{50} -Wert (=molare Konzentration, die für eine 50 %ige Hemmung notwendig ist) für die therapeutisch eingesetzten Carbamatverbindungen zwischen 10^{-6} und 10^{-8} M.
2. Hawkins (89) berichtet über einen Prostigminabkömmling, der in der Lage ist, die CHE selektiv zu hemmen.

6.7.4 Weitere Medikamente, die zu einer Verminderung der CHE-Aktivität im Serum führen können

In der folgenden Tabelle möchten wir weitere Medikamente und Substanzen aufführen, die zu einer Verminderung der CHE-Aktivität im Serum führen können.

Tabelle Nr. 21	%-Hemmung	Versuch
Name		
Biligradin (Organ.Kontrastmittel)	I_{50} : 0,85 M	in vitro Kormano (125)
Procaïn-HCL (Lokalanästhetikum)	I_{50} : $1,9 \times 10^{-4}$ M	in vitro Baart (13)
Tryptamin	I_{50} : 5×10^{-3} M	in vitro Franzen (16) Langemann (135)
Metrifonat (Organ.Phosphorver- bindung zur Schistosomiasistherapie)	therapeutische Dosen (7,5-12,5 mg/kg KG bewir- ken fast voll- ständige Hemmung	klinische Unter- suchung Plestina (187)
Echothiopat Iodid Glaukomtherapie	Augentropfen mit 0,25 % bewirken 75-80 % Hemmung im Plasma	klinische Hutt (283) Unter- suchung
Isoniazid Tuberkulostatikum	50 mg/ml verur- sachen 70 %- Hemmung	in vitro Kutty (134)
Barbiturate	unklar; Dauer- medikation soll zur Verminderung führen	klinische Radouco- Fälle Thomas (193) Schütz (237)

6.7.5 Röntgenbestrahlung und CHE-Aktivität

Lundin (149) konnte nach Ganzkörperbestrahlung von männlichen Meerschweinchen mit Dosen von 400 r ein Absinken der CHE-Aktivität in den ersten beiden Tagen um ungefähr 30 % feststellen. Bei Bestrahlungen in bestimmten Regionen (axillär, supraclavikulär) z.B. bei M. Hodgkin, konnten wir keine Veränderung der CHE-Aktivität feststellen. Es ist einzusehen, daß nur Bestrahlungen des Abdomens, d.h. mit Einschluß der Leber, die Synthese der CHE beeinträchtigen können. Eine Verminderung der CHE-Aktivität ist, nach den Ausführungen in Kap. 6.5, auch bei Nebenwirkungen einer Röntgentherapie (Diarrhoe, etc.) denkbar.

6.8 Intoxikationen

Bestimmte Intoxikationen führen zu einem starken Abfall der CHE-Aktivität im Serum. Von besonderem Interesse sind hierbei die organischen Phosphorsäureverbindungen und Bleiverbindungen.

6.8.1 Organische Phosphorverbindungen

6.8.1.1 Einleitung

Organische Phosphorverbindungen hemmen die CHE direkt und irreversibel; über diese Tatsache gibt es eine Vielzahl von Untersuchungen (16, 77, 120, 157, 225). Die allgemeine Formel der organischen Phosphorverbindungen lautet:



R_1 und R_2 können durch Alkohole, Phenole, Amide, Alkylgruppen, usw. substituiert sein. Auch X kann für sehr unterschiedliche Gruppen stehen, z.B. Halogene, Alkylgruppen, Schwefel, usw. Der Hemmechanismus der Phosphorverbindungen wird in einer 2-Stufen Theorie erklärt (99): Der erste Schritt ist die primäre Anlagerung der organischen

Phosphorverbindung an das Enzym, und in einem zweiten Schritt erfolgt die sekundäre Phosphorylierung des esteraseischen Zentrums des Enzymmoleküls. Bezüglich der klinischen Auswirkungen muß man zwischen einer chronischen Intoxikation am Arbeitsplatz und einer akuten Intoxikation durch Selbstmordversuche oder Unfälle unterscheiden.

6.8.1.2 Chronische Intoxikation

Organische Phosphorverbindungen werden zur Bekämpfung von Insekten hauptsächlich in der Landwirtschaft angewendet. Dabei werden R_1 , R_2 und X so substituiert, daß insektizide Eigenschaften resultieren. Bogusz (23) beschreibt die Verminderung der CHE-Aktivität von 43 Personen, die während ihrer Arbeit (Pflanzen besprühen) direkten Kontakt zu Pflanzenschutzmitteln vom organischen Phosphorsäuretyp hatten. 24 Tage nach Arbeitsbeginn betrug die CHE-Aktivität nur noch 32 % ihres Ausgangswertes vor Arbeitsbeginn. Aufgrund dieser Tatsache macht der Autor den Vorschlag, die Bestimmung der CHE-Aktivität zur Überwachung des Arbeitsplatzes einzusetzen.

6.8.1.3 Akute Intoxikation

Pflanzenschutzmittel vom Phosphorsäuretyp werden häufig bei Selbstmordversuchen verwendet. In unserem Krankengut waren 2 Patienten, die eine solche Substanz für einen Selbstmordversuch verwendet haben.

6.8.1.3.1 Ergebnisse

Die Fälle Nr. 26 und 27 zeigen, daß bei Einnahme von Pflanzenschutzmitteln vom Phosphorsäuretyp die CHE-Aktivität beinahe vollständig gehemmt wird. Die Albuminkonzentrationen blieben in diesen Fällen jedoch im Normalbereich.

	NORMAL- BEREICH	DATUM					
		14.1. 76	15.1. 76	16.1. 76	19.1. 76	21.1. 76	
CHE	3000-8000 U/I	178	267	307	2710	2825	
GOT	bis 19 U/I	17			13		
GPT	bis 24 U/I	23					
γ -GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	65					
AP	60 - 190 U/I	129					
LAP	11-35 U/I						
LDH	80 - 240 U/I						
BILI-GES.	bis 1,1mg%						
PI	70 - 100 %						
TG	50 - 200mg%						
CHOL.	bis 270 mg%						
ALB.-rel.%	58-68,4	62,0					
ALB.-g%	3,77 - 5,82	5,21					
γ -GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	13,9					
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	8,4					
HST	20 - 50 mg%						
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%						

Patient, 32. Jahre

Diagnose: Selbstmordversuch durch Einnahme eines Pflanzenschutz-
mittels vom Phosphorsäuretyp.

	NORMAL- BEREICH	23 ³⁰ 2 ⁰⁰ 3 ⁰⁰ DATUM						
		25.9. 75	26.9. 75	26.9. 75	27.9. 75	28.9. 75	31.9. 75	1.10. 75
CHE	3000-8000 U/I	1110	600	133	295	705	2265	2825
GOT	bis 19 U/I			18				
GPT	bis 24 U/I			24				
γ-GT	bis 18 U/I bis 28 U/I							
AP	60 - 190 U/I							
LAP	11 - 35 U/I							
LDH	80 - 240 U/I							
BILI - GES.	bis 1,1 mg %							
PI	70 - 100 %							
TG	50 - 200 mg %							
CHOL.	bis 270 mg %							
ALB.-rel. %	58 - 68,4			65,6				
ALB.-g %	3,77 - 5,82			3,87				
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel. %			11,8				
GES.-EIW.	6,5 - 8,5 g %			5,9				
HST	20 - 50 mg %							
CREAT.	0,7 - 1,2 mg %							

Patient, 44 Jahre

Diagnose: Pflanzenschutzmittelvergiftung (Suicidversuch)

Aufnahme um 22,50 Uhr nach Einnahme von 20 ml Roxion (Phosphorsäureester vom Typ E 605)

6.8.1.3.2 Diskussion

Die zwei Fälle zeigen, daß die CHE-Aktivität als Ausdruck einer direkten, irreversiblen Hemmung der CHE-Isoenzyme fast bis auf Null absinkt. Einen Tag nach Aufnahme beginnt die CHE-Aktivität wieder anzusteigen, wobei mit der Wiederherstellung des ursprünglichen Enzymspiegels nach ca. 4 Wochen zu rechnen ist (127,255). Bei rechtzeitigem Therapiebeginn (innerhalb weniger Stunden nach Aufnahme des Giftes) mit Oximen (z.B. Toxogonin) ist eine Reaktivierung bzw. Teilreaktivierung des Enzyms innerhalb einiger Stunden möglich (120).

Die Bestimmung der CHE-Aktivität eignet sich demnach hervorragend zur Diagnose einer Intoxikation vom Phosphorsäuretyp. Eine sehr stark erniedrigte CHE-Aktivität, sowie eine Albuminkonzentration im Normalbereich und klinische Zeichen der endogenen Acetylcholinintoxikation sichern praktisch die Diagnose. Bereits in Kap.5.2.7 haben wir auf das abweichende Verhalten der Albumin/CHE-Beziehung in Abb.5 hingewiesen.

6.8.2 CHE-Aktivität und Triethylblei

Galzigna (65) konnte die direkte Hemmwirkung von Triethylblei bei in vitro Versuchen mit gereinigter Cholinesterase aus Pferdeserum nachweisen. Er fand bei einer Konzentration von $0,34 \times 10^{-6} \text{M}$ Triethylblei eine Hemmung der CHE-Aktivität um 63 %. Ob bei einer Bleivergiftung mit einem Absinken der CHE-Aktivität im Serum zu rechnen ist, konnten wir nicht klären.

7. Erhöhungen der CHE-Aktivitäten

7.1 Einleitung

Über Erhöhungen der CHE-Aktivität im Serum wurde schon von verschiedenen Autoren berichtet, wobei besonders die Erhöhung der CHE-Aktivität beim nephrotischen Syndrom herausgestellt wurde (154). Von unseren 402 Patienten hatten 60, das sind

14,9 % eine absolut erhöhte CHE-Aktivität. Bei 14 Patienten aus dieser Gruppe war eine Leberzellschädigung nachweisbar. In der folgenden Tabelle Nr.22 sind diese Patienten zusammengefaßt. Von den möglichen Ursachen sollen die Adipositas sowie das nephrotische Syndrom getrennt behandelt werden.

7.2 Adipositas

Erhöhungen der CHE-Aktivität bei Adipositas beschrieb Siegenthaler (218). Wir stellten bei 18 Patienten mit durchschnittlich 78 % Übergewicht (nach Broca) in 16 Fällen eine CHE-Aktivität im Normalbereich fest. Der Mittelwert betrug 5795 U/l. Nur in 2 Fällen war die CHE-Aktivität absolut erhöht. Patienten mit Adipositas zeigen also in der Regel eine CHE-Aktivität im Normalbereich, die eventuell relativ erhöht sein kann.

Für die Entstehung von absoluten Erhöhungen der CHE-Aktivitäten müssen demnach noch andere Faktoren verantwortlich sein. Die Fettsucht ist oft mit anderen Stoffwechselstörungen wie z.B. Diabetes mellitus und/oder Hyperlipoproteinämien verbunden. Die Beziehung zwischen Hyperlipoproteinämie und CHE-Aktivität haben wir in Kap. 7.4 besprochen.

7.3 Nephrotisches Syndrom

Wir konnten 2 Patienten mit einem nephrotischen Syndrom und erhöhter CHE-Aktivität beobachten. Dieses Krankheitsbild soll getrennt besprochen werden, da wir für das Zustandekommen der absoluten CHE-Erhöhung eine andere als die bisher übliche Erklärung anbieten möchten.

In den letzten Jahren erfolgte eine Neueinteilung der Glomerulonephritiden (GN), aufgrund neuer immunologischer Erkenntnisse, wobei besonders die membranöse und membranös-proliferative Form dieser Krankheit zum nephrotischen Syndrom führen können (205). Beim nephrotischen Syndrom treten Proteinurie (über 2,5 g/Tag), Hypalbuminämie (unter 3 g%) und eine Hyperlipoproteinämie auf (127).

Tabelle Nr. 22

Anzahl

Diagnosen

I. CHE-Erhöhlungen ohne Leberschädigung: 46 Fälle

27	Diabetes mellitus, davon haben zusätzlich 7 Adipositas 13 Hyperlipoproteinämie
7	Coronare Herzerkrankung, davon haben zusätzlich 4 Hyperlipoproteinämie Typ IV
4	Blutkrankheiten
2	Alkoholabusus ohne pathologischen Leberenzyme
2	Nephrotisches Syndrom
1	Arteriosklerose
1	Migräne mit Hyperlipidämie
1	Adipositas mit Hyperlipidämie Typ IV
1	unklare Diagnose

II. CHE-Erhöhlungen mit Leberschädigung: 14 Fälle

4	alkoholtoxische Hepatopathie
3	Diabetes mit Leberzellschädigung
3	chronisch fibrosierende Hepatitis
2	Cholelithiasis
2	abklingende Virushenatitis

7.3.1 Ergebnisse

In beiden Fällen Nr.28 und 29 ist im Gegensatz zur absolut erhöhten CHE-Aktivität, die stark verminderte Albuminkonzentration auffällig. Beide Patienten hatten eine Hyperlipämie; einer zusätzlich einen Diabetes mellitus. Bei diesem Patienten bestand eine chronische Niereninsuffizienz mit sekundärer Anämie (Fall Nr.29).

7.3.2 Ergebnisse anderer Autoren

1. Kunkel (129) ermittelte bei Patienten mit nephrotischem Syndrom normale oder erhöhte CHE-Aktivitäten.
2. Maier (154) schreibt, daß das nephrotische Syndrom die einzige Erkrankung ist, die zu einer sicheren Erhöhung der CHE-Aktivität im Serum führt.
3. Way (260) untersuchte die Beziehung zwischen der CHE-Aktivität und Low Density Lipoproteinen (LDL) bei Kindern mit nephrotischem Syndrom. Er fand eine deutliche Zunahme der CHE-Aktivität sowie der Triglyceride.
4. Raab (192) erzeugte bei Ratten nephroseähnliche Veränderungen an den Nieren, und konnte 24 Stunden später einen signifikanten Anstieg der CHE-Aktivität im Serum feststellen.

7.3.3 Diskussion

Wie die Fälle Nr.28 und Nr.29 zeigen, können bei einem nephrotischen Syndrom Erhöhungen der CHE-Aktivität im Serum vorkommen. Im Gegensatz zur absolut erhöhten CHE-Aktivität ist in beiden Fällen die Albuminkonzentration stark vermindert. Bereits in Kap. 5.2.7 haben wir in der Abb.Nr.5 die bei dieser Erkrankung stark abweichende Albumin/CHE-Beziehung dargestellt. Dieses Verhalten von CHE-Aktivität und Albumin scheint für diese Erkrankung typisch zu sein und ist deswegen von hohem diagnostischen Wert. Die übliche Erklärung für die absolut erhöhten

	NORMAL - BEREICH	DATUM						
		23.1. 75	9.6. 75	2.10. 75				
CHE	3000-8000 U/I	3860	10200	8830				
GOT	bis 19 U/I	10	15	10				
GPT	bis 24 U/I	12	15	16				
γ -GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	33	51					
AP	60 - 190 U/I	155	86	92				
LAP	11-35 U/I							
LDH	80 - 240 U/I							
BILI - GES.	bis 1,1mg%							
PI	70 - 100 %	77		96				
TG	50 - 200mg%	574	610	948				
CHOL.	bis 270 mg%	230	270	230				
ALB.-rel.%	58-68,4	43,9		52,0				
ALB.-g%	3,77 - 5,82	2,53		3,32				
γ -GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	10,5		17,7				
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	5,9		6,4				
HST	20 - 50 mg%	16		28				
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%	1,0	1,1	1,2				
ERYS		5,93	5,20	4,68				
Hb								
LEUKOS								

Patient, 48 Jahre, adipös

Diagnose: 1. Autoimmunglomerulonephritis

2. Nephrotisches Syndrom

3. Polyglobulie

4. Hyperlipoproteinämie Typ IV

Die Diagnose wurde durch Nierenpunktion gestellt.

	NORMAL- BEREICH	DATUM					
		6.10. 75	15.10. 75	22.10. 75			
CHE	3000-8000 U/I	10200	3150	2150			
GOT	bis 19 U/I	12					
GPT	bis 24 U/I	11					
γ-GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	31					
AP	60 - 190 U/I	152					
LAP	11-35 U/I						
LDH	80 - 240 U/I						
BILI-GES	bis 1,1mg%						
PI	70 - 100%						
TG	50 - 200mg%	570	450	434			
CHOL.	bis 270 mg%		304	307			
ALB-rel%	58-68,4	-	32,1	40,1			
ALB-g%	3,77 - 5,82	-	1,30	2,55			
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	-	17,1	17,5			
GES-EIW.	6,5 - 8,5g%	-	5,6	5,2			
HST	20 - 50 mg%	92	154	102			
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%	4,5	5,9	6,1			
ERYS		3,22	2,82	2,40			
Hb							
LEUKOS							

Patientin, 34 Jahre, 162 cm/54 kg

Diagnose: 1. Chronische Niereninsuffizienz bei Langzeitdiabetes

2. Nephrotisches Syndrom

3. Nephrogene Anämie

4. Hyperlipoproteinämie Typ II_b

CHE-Aktivitäten bei dieser Erkrankung basiert auf der Annahme, daß das Albuminmolekül mit einem Molekulargewicht von 50 000 den glomerulären Filter passiert, während das CHE-Molekül dies wegen seines höheren Molekulargewichtes um 300 000 (Kap.1.3) nicht kann. Weiter wird spekuliert, daß die Proteinsynthese in der Leber, und damit auch die Synthese der CHE-Isoenzyme, gesteigert wird, um die entstandenen Albuminverluste auszugleichen. Auf diesem Wege sollen dann Erhöhungen der CHE-Aktivität zustande kommen. Gegen diese Erklärung spricht, daß bei Proteinurie (Kap.6.4), keinesfalls erhöhte CHE-Aktivitäten zu erwarten sind, sondern daß dies an das Auftreten eines nephrotischen Syndroms gebunden ist. Ein wichtigeres Argument ist aber die Tatsache, daß bei angeborener Analbuminämie (Kap.5.2.7) die CHE-Aktivität im Serum im Normalbereich liegt. Nach unseren Ergebnissen in Kap. 7.4 nehmen wir an, daß die Erhöhung der CHE-Aktivität beim nephrotischen Syndrom in Zusammenhang mit der bei dieser Erkrankung obligatorischen Hyperlipoproteinämie steht.

Zusammenfassend ist die Bestimmung der CHE-Aktivität zusammen mit der Albuminkonzentration bei Verdacht auf nephrotisches Syndrom sehr sinnvoll. Eine CHE-Aktivität, die im oberen Normalbereich liegt, oder absolut erhöht ist, scheint zusammen mit einer stark verminderten Albuminkonzentration für dieses Krankheitsbild typisch zu sein.

7.4 Hyperlipämie und CHE-Aktivität

7.4.1 Einleitung

Die im Blut zirkulierenden Fette lassen sich im wesentlichen in 4 Gruppen einteilen: Triglyceride, freies Cholesterin, Cholesterinester und Phospholipide. Diese Fette werden in makromolekularen Komplexen, die Lipoproteine genannt werden, transportiert (230). Alle Lipoproteine enthalten die 4 oben genannten Blutfette in einem unterschiedlichen Verhältnis, so daß man sie wegen ihrer unterschiedlichen Dichte und elektrophoretischen Beweglichkeit in verschiedene Klassen einteilen kann (229,230).

Tabelle Nr. 23

Name	Verhalten in der Elektrophorese und Größe	Dichte
VLDL = Very low density Lipoproteins oder Prä-beta-Lipoproteine	wandern mit α_2 - Globulinen "prae- β " 300 - 700 A	0,95 - 1,006
LDL = Low density Lipoproteins oder Beta-Lipoproteine	wandern mit β -Globulinen 150 - 250 A	1,006 - 1,063
HDL = High density Lipoproteins oder Alpha-Lipoproteine	wandern mit α_1 -Globulinen 75 - 100 A	1,063 - 1,210
Chylomikronen	keine Beweglichkeit	< 0,95

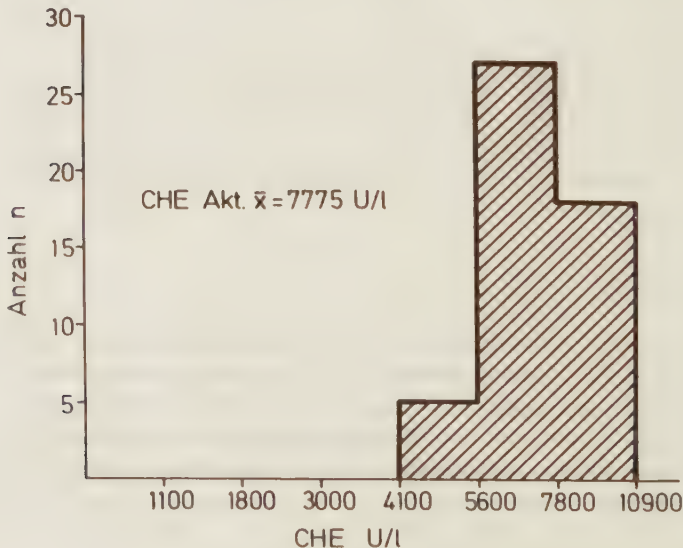
Nach Fredrickson (230) werden die Hyperlipoproteinämien in 5 Typen eingeteilt. In unserem Krankengut sind nur der Typ IV (Vermehrung der Prä-beta-Lipoproteine mit Erhöhung der Triglyceride und geringer Erhöhung des Cholesterins) und der Typ II_b (gemischte Lipidämie: Erhöhung der Prä-beta und der Beta-Lipoproteine) enthalten.

7.4.2 Ergebnisse

Die in Tabelle Nr. 22 aufgeführten Krankheitsbilder haben gemeinsam, daß sie oft mit Störungen des Fettstoffwechsels verbunden sind. Bei Diabetes mellitus tritt in 36,9 % eine Hyperlipoproteinämie auf (258). Von den 4 Patienten mit Blutkrankheiten hatten 2 Patienten eine Hyperlipoproteinämie, und bei den

restlichen Fällen waren keine Parameter über den Fettstoffwechsel vorhanden. Die Tabelle Nr.22 zeigt, daß die Hauptgruppe der CHE-Erhöhungen, nämlich 45 % Patienten einen Diabetes mellitus hatten. Ein typisches Beispiel haben wir im Fall Nr.30 dargestellt. Eine erhöhte CHE-Aktivität sinkt hier nach Einsetzen der Therapie in den Normalbereich ab. Bereits in Kap. 6.6.1 haben wir das Verhalten der CHE-Aktivität bei Diabetes vor und nach Therapie dargestellt und feststellen können, daß die CHE-Aktivität unabhängig von der durchgeführten Therapie durchschnittlich um 27,6 % bzw. 31,9 % absinkt. Dieses Absinken der CHE-Aktivität haben wir als Ausdruck eines sich normalisierenden Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels gewertet. Um das Verhalten der CHE-Aktivität bei Hyperlipoproteinämie zu belegen, haben wir bei 50 Patienten (Abb.Nr.20) mit Hyperlipoproteinämie von Typ IV ohne Lebererkrankung die CHE-Aktivität ermittelt.

Abb.20 Cholinesterase-Aktivitäten bei 50 Patienten mit Hyperlipoproteinämie Typ IV ohne Lebererkrankung



	NORMAL- BEREICH	DATUM				
		29.10.5-11-75	19.11.75	1.12.75	11.12.75	
CHE	3000-8000 U/I	3160	7350	7350	6070	5660
GOT	bis 19 U/I	15		12	7	9
GPT	bis 24 U/I	17		12	11	11
γ-GT	bis 18 U/I bis 28 U/I	25				
AP	60 - 190 U/I		101			
LAP	11-35 U/I					
LDH	80 - 240 U/I					
BILI - GES.	bis 1,1mg%					
PI	70 - 100 %					
TG	50 - 200mg%	251	165	167		
CHOL.	bis 270 mg%	291	236	265		
ALB.-rel.%	58-68,4	53,3				
ALB.-g%	3,77 - 5,82	4,90				
γ-GLOB.	11,7 - 20,9 rel.%	22,0				
GES.-EIW.	6,5 - 8,5g%	9,2				
HST	20 - 50 mg%					
CREAT.	0,7 - 1,2 mg%					

Patient, 33 Jahre, 183 cm/97,1 kg

Diagnose: 1. Diabetes mellitus bei Adipositas
2. sekundäre Hypolipoproteinämie

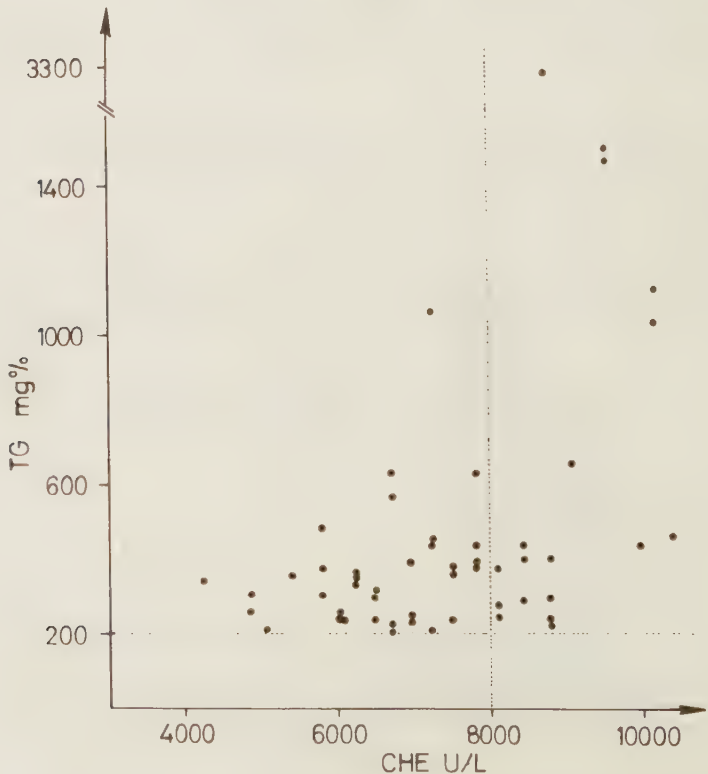
Seit Sept. 74 Diabetes mellitus festgestellt;

Therapie: 1000 kcal Diät

Das Ergebnis zeigt eine deutlich in den oberen Normalbereich bzw. in den erhöhten Bereich verschobene Verteilung, wobei in 36 % die CHE-Aktivität absolut erhöht war. Der Mittelwert der 50 CHE-Aktivitäten beträgt 7775 U/l und liegt somit nahe der oberen Normalgrenze.

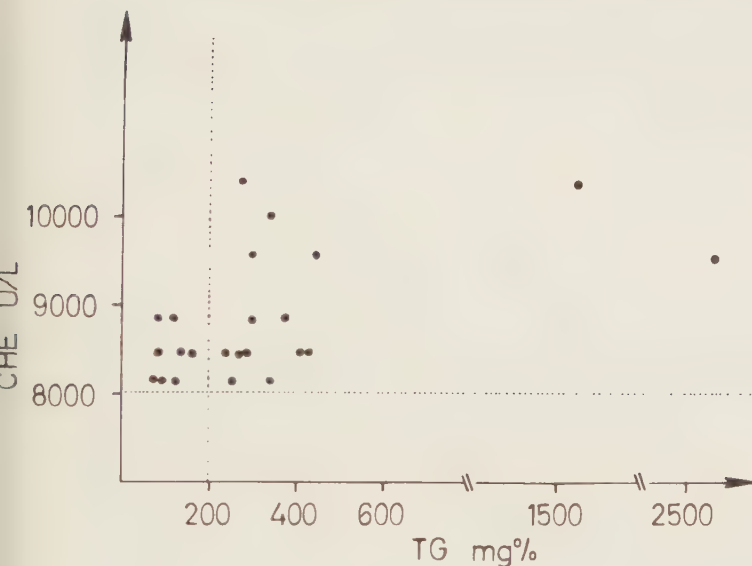
Gleichzeitig mit der CHE-Aktivität haben wir in diesen Fällen die Triglyceride bestimmt (Abb.Nr.21). Die Abbildung läßt nur einen geringen Zusammenhang zwischen der Höhe der Triglyceride und CHE-Aktivität erkennen.

Abb.21 Zusammenhang zwischen Cholinesterase-Aktivität im Serum und Triglyceridkonzentrationen bei 50 Patienten mit Hyperlipoproteinämie Typ IV ohne Lebererkrankung



Auch bei unseren 27 Patienten mit Diabetes und absolut erhöhter CHE-Aktivität wurden in 23 Fällen die Triglyceride bestimmt (Abb.Nr.22).

Abb.22 Verhalten der Cholinesterase-Aktivität und der Triglyceridkonzentrationen im Serum bei 23 Patienten mit erhöhter CHE-Aktivität und Diabetes mellitus



Das in Abb.Nr.22 erzielte Ergebnis bestätigt unsere Aussage über das Verhalten der Triglyceride bei der Abb.Nr.21. Darüber hinaus wird deutlich, daß CHE-Erhöhungen auch dann möglich sind, wenn die Triglyceride im Normalbereich sind. Von den 23 Fällen mit erhöhter CHE-Aktivität waren die Triglyceride in 8 Fällen im Normalbereich. Obwohl sich also kein zwingender Zusammenhang zwischen Hypertriglyceridämie und Serumcholinesterase ergibt, ist die **Koinzidenz beider** Veränderungen auffällig häufig.

Als Ursache könnte eine vermehrte Synthese von CHE in der Leber, ein verlangsamter Abbau (Inaktivierung) oder eine Aktivierung bei Hyperlipämie diskutiert werden. Die Existenz eines Aktivators im Serum haben wir in zwei Mischversuchen mit erhöhter CHE-Aktivität ausgeschlossen (Abb.Nr. 23 und 24). Dabei wurde jeweils ein Serum mit niedriger Aktivität mit einem Serum erhöhter Aktivität gemischt. Die so erhaltenen Ergebnisse entsprachen exakt den Summen der Aktivitäten der beiden Seren. Im Falle einer Aktivierung wäre eine über der Geraden liegende Kurve zu erwarten.

Abb.23a Mischversuch mit 2 Seren, wobei die CHE-Aktivität von Serum I 2060 U/l, und von Serum II 10400 U/l betrug

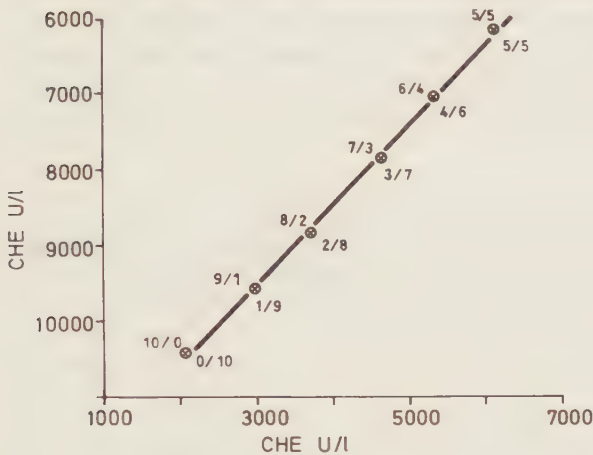
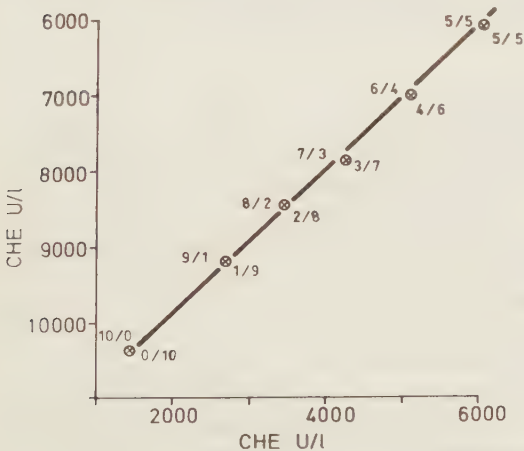


Abb.23b Mischversuch mit 2 Seren, wobei die CHE-Aktivität von Serum III 1460 U/l, und von Serum IV 10400 U/l betrug



Um bei absolut erhöhten CHE-Aktivitäten einen Aktivator auszuscheiden, wurden zwei Mischversuche durchgeführt. Es wurden jeweils 10 Mischungen in dem in den Abbildungen dargestellten Verhältnis hergestellt. Auf der Abszisse ist jeweils das Meßergebnis der unteren Mischungsreihe, auf der Ordinate, das der oberen Mischungsreihe aufgetragen.

Um zu prüfen, ob die Erhöhung der CHE durch an die Prä-beta-Lipoproteine gebundenes Enzym bedingt ist, führten wir mit 5 lipämischen Patientenserum eine Versuchsreihe mit Heparin nach Lambrecht (140) durch.

Tabelle Nr. 24

Nr.	CHE-Aktivität vor Fällung der VLDL-Fraktion	CHE-Aktivität nach Fällung der VLDL-Fraktion
1	8160	8310
2	7280	7180
3	6760	7180
4	5860	5410
5	4920	4870

Nach Abtrennung der Lipoproteine blieb die CHE-Aktivität im Überstand vollständig erhalten. Das Enzym scheint demnach nicht fest an das Lipoprotein gebunden zu sein.

7.4.3 Ergebnisse anderer Autoren

1. Maier (154) berichtet, daß die CHE-Aktivität bei Diabetes normalerweise innerhalb des Normalbereiches liegt.
2. Belfiore (18) konnte feststellen, daß die CHE, die bei Diabetes normalerweise im Normalbereich liegt, bei Adipositas und Komplikationen des Diabetes mellitus z.B. Hyperlipoproteinämie, ansteigen kann.
3. Thompson (246) bestimmte bei 50 Patienten mit Diabetes mellitus die CHE-Aktivitäten. Er äußerte die Vermutung, daß die Erhöhung der CHE-Aktivität eher mit der Fettleibigkeit bzw. mit dem Fettstoffwechsel, als mit dem Diabetes zusammenhängt.
4. Kutty (132,133) beobachtete nach einer experimentell erzeugten Hyper-Prä-beta-Lipoproteinämie bei Rattenversuchen, eine starke Zunahme der CHE-Aktivität.

5. Kutty (131) berichtet, daß menschliche Serum-Beta-Lipoprotein-Komplexe, die durch Fällung mit einem Heparin-Calcium-Gemisch isoliert wurden, eine nachweisbare CHE-Aktivität zeigten. Der Autor nimmt daher an, daß zwischen der CHE und den Beta-Lipoproteinen eine strukturelle Verbindung besteht.
6. Kutty (134) zeigte in einem in vitro Versuch, daß das Tuberkulostatikum Isoniazid einen proportionalen Abfall der CHE-Aktivität und der LDL-Konzentration im Serum bewirkt, während das Gesamteiweiß unbeeinflusst bleibt. Der Autor vermutet daher, daß der Abfall der Serum-LDL auf die Hemmung der CHE-Aktivität zurückzuführen sein könnte.
7. Cucuianu (33) fand eine starke positive Korrelation zwischen der CHE-Aktivität im Serum, der Prä-Beta-Elektrophoresefraktion und den Triglyceriden, wobei bemerkt werden muß, daß bei Patienten mit exzessiver Hypertriglyceridämie auch normale CHE-Spiegel gemessen wurden. Weiteres senkte eine Therapie mit Clofibrate zwar den Triglyceridspiegel im Blut, zeigt aber keinen Einfluß auf die CHE-Aktivität.
8. Dubbs (45) konnte nach Ultraschallbehandlung der CHE-Isoenzyme eine deutliche Aktivitätszunahme feststellen. Die Zunahme der CHE-Aktivität ist mit der Entwicklung einer Hyper-Prä-Beta-Lipoproteinämie verbunden. Er vermutet, daß die Ultraschallbehandlung die CHE freisetzt, die vorher an die Beta-Lipoproteine gebunden war.
9. Sundermann (225) konnte feststellen, daß sich bei der Einnahme von oralen Kontrazeptiva die CHE-Aktivität und der Triglyceridspiegel im Serum entgegengesetzt verhalten. Während die Triglyceride zwischen 31 % und 43 % ansteigen, sinkt die CHE-Aktivität um ca. 20 % ab.

7.4.4 Diskussion

In den vorausgegangenen Kapiteln konnten wir aufzeigen, daß zwischen der CHE und dem Fettstoffwechsel ein Zusammenhang besteht. Bei Krankheiten, die mit Fettstoffwechselstörungen einher-

gehen, insbesondere bei Diabetes mellitus, sind auch erhöhte CHE-Aktivitäten möglich. Von 60 Patienten mit absolut erhöhter CHE-Aktivität lag bei 27, das sind 45 %, ein Diabetes mellitus vor. Von besonderer Bedeutung ist unsere Beobachtung, daß eine Hyperlipoproteinämie vom Typ IV in 36 % der Fälle mit einer erhöhten CHE-Aktivität im Serum kombiniert ist.

Die Abbildungen Nr. 21 und Nr. 22 zeigen daß zwischen der CHE-Aktivität und der Höhe der Triglyceridspiegel keine signifikante Korrelation zu erkennen ist. Dieses Ergebnis bestätigt die Befunde von Cucuianu (33) und Sundermann (225). Gegen eine engere Beziehung zwischen diesen beiden Parametern spricht auch, daß absolut erhöhte CHE-Aktivitäten ohne Triglyceriderhöhungen möglich sind.

Welche pathologischen Bedingungen des Fettstoffwechsels vorliegen müssen, damit eine Erhöhung der CHE-Aktivität im Serum auftritt, ist nicht geklärt. Wir konnten keinen Aktivator im lipämischen Serum nachweisen; die Fällung der VLDL-Fraktion bei lipämischen Seren ergab keinen Hinweis, daß die CHE an die Prä-Beta-Lipoproteine enger gebunden ist. Nach den Ergebnissen von Kutty (131,132,133,143) ist zu vermuten, daß die CHE eventuell Bestandteil der Lipoproteine ist. Nach Dubbs (45) könnte durch vermehrte Freisetzung aus den Lipoproteinkomplexen eine Erhöhung der CHE-Aktivität im Serum zustande kommen. Da die Prä-Beta-Lipoproteine im Plasmapool zu LDL und HDL abgebaut werden (229), kann die CHE möglicherweise eine Bedeutung für diesen Abbauvorgang besitzen. Nach unseren Ergebnissen in Abb. Nr. 20 ist aber auch zu diskutieren, ob die Synthese der CHE-Isoenzyme und der Prä-Beta-Lipoproteine in der Leberzelle nicht so eng gekoppelt ist, daß eine Mehrproduktion der Prä-Beta-Lipoproteine nicht auch zu einer Synthesesteigerung der CHE-Isoenzyme führt. Es ist zu hoffen, daß durch weitere Untersuchungen der sicher bestehende Zusammenhang zwischen CHE und Fettstoffwechsel aufgeklärt werden kann. Zusammenfassend ist zur klinischen Bedeutung von CHE-Erhöhungen im Moment nur festzustellen, daß bei Erhöhungen der CHE-Aktivität an eine Störung des Fettstoffwechsels, insbesondere an eine Hyperlipoproteinämie gedacht werden muß.

3. Zusammenfassung

Im 2. Halbjahr 1975 wurden im Klinisch-Chemischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing ca. 4200 CHE-Bestimmungen durchgeführt; davon waren 73,8 % im Normalbereich, 24 % waren vermindert und 4,2 % oberhalb der oberen Normalgrenze. Die Bestimmung der CHE-Aktivität wird demnach relativ häufig (30-40 Bestimmungen am Tag) verlangt, insbesondere bei Verdacht auf Lebererkrankung. Die Tatsache, daß 73,8 % der Ergebnisse im Normalbereich lagen, ist als Hinweis dafür zu werten, daß diese Untersuchung nicht sehr gezielt eingesetzt wurde. Aufgrund dieser Beobachtung schien uns eine Arbeit über die klinische Aussagekraft der CHE-Bestimmung als Screening-Parameter sinnvoll zu sein.

Wir untersuchten im Zeitraum vom 1.10. bis Ende Dezember 1975 402 Patienten, von denen 162 eine absolut verminderte CHE-Aktivität, 180 eine Aktivität im Normalbereich, und 60 eine absolut erhöhte Aktivität hatten. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen lassen unter Einbeziehung der Literatur folgende Schlüsse zu:

1. Uns erscheint eine neue Aufstellung des Normalbereiches für die CHE notwendig, da sich herausgestellt hat, daß orale Kontrazeptiva die CHE-Aktivität um ca. 20 % vermindern, und daß bei Fettstoffwechselstörungen die CHE-Aktivität in den absolut erhöhten Bereich ansteigen kann. Bei einer Neuaufstellung eines Normalbereiches wären diese beiden Personengruppen demnach streng auszuschließen. Normalbereich Vorschlag: Wegen des weit gestreuten Normalbereiches haben wir zwischen relativen Verminderungen, d.h. Verminderungen der CHE-Aktivität innerhalb des Normalbereiches, die nur durch Verlaufskontrollen zu erfassen sind, und absoluten Verminderungen, d.h. Verminderungen der CHE-Aktivitäten unterhalb der unteren Normalgrenze unterschieden. Gerade bei Lebererkrankungen hat sich diese Unterscheidung als günstig erwiesen, da sich herausstellte, daß in vielen Fällen nur relative Verminderungen zu erwarten sind. Die gleiche Unterscheidung haben wir auch bei Erhöhungen der CHE-Aktivität vorgenommen.

2. Die Leber als Syntheseort kann als gesichert angenommen werden. Somit ist klar, daß bei Leberzellschädigungen die CHE-Aktivität relativ oder absolut vermindert sein kann. Von unseren 183 Patienten mit primärer oder sekundärer Leberzellschädigung wurden in 90 Fällen oder 49,2 % absolut verminderte CHE-Aktivitäten gefunden; die größte Gruppe, nämlich 22 Patienten oder 24,4 % bildeten Patienten mit Leberzirrhose und zirrhotischem Leberkoma, gefolgt von Leukämien mit Zeichen des Leberbefalls (8 Patienten), Malignomen mit fraglichen Metastasen (8 Patienten) und akuter Virushepatitis (8 Patienten).

Bei Patienten, deren CHE-Aktivität trotz Leberzellschädigung im Normalbereich war (79 oder 43,1 %), steht die akute Virushepatitis mit 16 Fällen oder 20,2 % an der Spitze, gefolgt von chronisch fibrosierender Hepatitis bei chronischem Alkoholabusus (12 Fälle) und Gallenwegserkrankungen mit sekundären Leberparenchymschäden (9 Fälle). In 14 Fällen oder 7,7 % konnten wir trotz Leberzellschädigung eine erhöhte CHE-Aktivität feststellen, wobei die alkoholtoxischen Leberschäden an erster Stelle (4 Fälle) waren.

Ausgehend von diesen Ergebnissen konnten wir für die CHE hinsichtlich Lebererkrankungen eine diagnostische Empfindlichkeit (Kap.5.2.6) von 0,49 und eine diagnostische Spezifität von 0,67 ermitteln. Eine diagnostische Empfindlichkeit von 0,49 bedeutet, daß mit Bestimmung der CHE-Aktivität nur 49 % der Lebererkrankungen richtig erkannt werden. Eine diagnostische Spezifität von 0,67 sagt aus, daß es nur in 67 % der Fälle gelingt, mit Hilfe der CHE-Aktivität Nicht-Leberkranke richtig auszuschließen. Weiteres konnten wir einen predictive value (Kap. 5.2.6) von 0,55 ermitteln, d.h. bei einer absolut verminderten CHE-Aktivität liegt nur mit 55 % der Fälle eine Lebererkrankung vor. Eine absolut verminderte CHE-Aktivität darf deswegen keinesfalls nur in Richtung Leberschädigung interpretiert werden.

Die Bestimmung der CHE-Aktivität zur Diagnose und Prognose von Leberkrankheiten scheint daher nur innerhalb eines Musters anderer klinisch-chemischer Parameter sinnvoll. Die Indikation zur CHE-Bestimmung ist in erster Linie zur Diagnose und insbesondere zum Ausschluß einer Leberzirrhose gegeben. Verlaufsbe-

obachtungen erlauben relative Verminderungen zu erkennen, die bei Virushepatitis und Leberzirrhose prognostische Aussagen ermöglichen.

3. Zwischen Albumin der CHE-Aktivität besteht ein deutlicher Zusammenhang. Beide Proteine werden in den Leberzellen synthetisiert und können daher bei Leberzellschädigung und Substratmangel relativ oder absolut absinken. Dies traf auch bei absoluten Verminderungen der CHE-Aktivität ohne Leberzellschädigungen (44 % aller absoluten Verminderungen) zu. Unter den Erkrankungen waren Blut- und lymphatische Erkrankungen mit 21 Fällen oder 29,1 % die größte Gruppe, gefolgt von Carcinomen ohne Lebermetastasen (12 Fälle). Bei diesen Erkrankungen scheint die katabole Stoffwechselsituation die Ursache der Verminderung von CHE-Aktivität und Albuminkonzentration zu sein. Der von verschiedenen Autoren vermutete Zusammenhang zwischen CHE-Aktivität und Anämien konnte nicht bestätigt werden. Bei M. Hodgkin ist die CHE-Aktivität weder für die Stadiendifferenzierung noch für die Beurteilung einer Leberbeteiligung durch die Grundkrankheit, und insbesondere nicht zur Differenzierung gegenüber anderen begleitenden Leberkrankheiten geeignet.
Auch bei Nierenerkrankungen ist die Bestimmung der CHE-Aktivität, außer beim nephrotischen Syndrom, nicht sinnvoll. Bei Proteinurie ohne nephrotisches Syndrom sinkt die CHE-Aktivität und das Albumin ab.
Bei Durchfallerkrankungen konnten wir nach Einsetzen der Therapie und Besserung des Krankheitsbildes einen deutlichen Anstieg der CHE-Aktivität und der Albuminkonzentration ermitteln.
4. Während der Insulintherapie eines diabetischen Komas kommt es zu einem Absinken der CHE. Auch diätische oder Tablettenbehandlung des Diabetes mellitus führt zu einer signifikanten Abnahme. Dieser Verlauf scheint mit dem sich normalisierenden Fettstoffwechsel zu korrelieren, da er parallel mit dem Serumtriglyceridspiegel erfolgte. Die Mechanismen, die zu diesem Verhalten der CHE-Aktivität führten, konnten nicht geklärt werden.
5. Weibliche Sexualhormone führen in der Schwangerschaft und bei

Einnahme oraler Kontrazeptiva zu einem durchschnittlichen Absinken der CHE-Aktivität um 20 %. Glucocorticoide können die CHE-Synthese in den Leberzellen oder deren Freisetzung unterdrücken. Diese Hemmwirkung ist stark dosisabhängig. Unterhalb einer Tagesdosis von 20 mg ist keine Verminderung der CHE-Aktivität zu erwarten.

6. Von den Medikamenten, die eine starke direkte Hemmwirkung auf die CHE besitzen, sind besonders das Zytostatikum Endoxan (Cyclophosphamid) und die Carbamatverbindungen (Prostigmin) zu nennen. Die Bestimmung der CHE-Aktivität eignet sich hervorragend zur Diagnose einer Intoxikation vom Phosphorsäuretyp. Eine sehr stark erniedrigte CHE-Aktivität, sowie eine Albuminkonzentration im Normalbereich und klinische Zeichen der endogenen Acetylcholinintoxikation sichern praktisch die Diagnose.
7. Bei den absoluten Erhöhungen der CHE-Aktivitäten (60 Fälle) steht ganz im Vordergrund der Diabetes mit 27 Fällen, gefolgt von coronaren Herzerkrankungen mit 7 Fällen. Adipositas allein scheint nicht zu einer absoluten Erhöhung, sondern nur zu einer relativen Erhöhung der CHE-Aktivität im Serum zu führen. Bei nephrotischem Syndrom ist die Bestimmung der CHE-Aktivität zusammen mit der Albuminkonzentration im Serum sinnvoll. Eine CHE-Aktivität, die im oberen Normalbereich oder absolut erhöhten Bereich liegt, scheint zusammen mit einer stark verminderten Albuminkonzentration für dieses Krankheitsbild typisch zu sein.

Bei Erhöhungen der CHE-Aktivität fanden wir unabhängig von der Diagnose, in 58 % eine Hyperlipidämie bzw. Hyperlipoproteinämie. Bei einer Untersuchung von 50 Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie vom Typ IV fanden wir in 36 % eine absolut erhöhte CHE-Aktivität, wobei der Mittelwert aller Fälle mit 7775 U/l an der oberen Normalgrenze lag. Welche pathologischen Bedingungen des Fettstoffwechsels vorliegen müssen, damit eine Erhöhung der CHE-Aktivität im Serum auftritt, ist nicht geklärt. Wir konnten keinen Aktivator für die CHE nachweisen. Die Fällung der VLDL-Fraktion bei lipämischen Seren ergab keinen Hinweis, daß die CHE fest an die Prä-Beta-Lipoproteine gebunden ist.

Nach verschiedenen Literaturhinweisen ist zu vermuten, daß die CHE eventuell Bestandteil der Beta-Lipoproteine ist, und durch vermehrte Freisetzung aus den Lipoproteinkomplexen eine Erhöhung der CHE-Aktivität im Serum zustande kommt. Nach unseren Ergebnissen ist aber auch zu diskutieren, daß die Synthese der CHE-Isoenzyme und der Prä-Beta-Lipoproteine in der Leberzelle so eng gekoppelt ist, daß eine Mehrproduktion der Prä-Beta-Lipoproteine auch zu einer Synthesesteigerung der CHE-Isoenzyme führt.

Absolut erhöhte CHE-Aktivitäten sind jedoch auch möglich, ohne daß die Triglyceridkonzentrationen erhöht sind.

Aus dem Verhalten der CHE-Aktivität bei verschiedenen Krankheitsbildern haben wir folgendes Differentialdiagnoseschema für die CHE zusammengestellt.

Differentialdiagnose bei erhöhter- und verminderter Serum-Cholinesterase

Absolute Erhöhung über (8000 U/l)	Albumin(g%) im Normalbereich	ohne Leberschädigung	Diabetes mellitus Hyperlipoproteinämie
		mit Leberschädigung	Alkoholtox. Leberschädigung
	Albumin(g%) stark vermindert		Nephrotisches Syndrom
Absolute Verminderungen unter (3000 U/l)	Albumin(g%) vermindert	ohne Leberschädigung (Transaminasen)	Leukämie, M. Hodgkin, Anämie Carcinome Durchfallerkrankungen postoperativ, Pankreatitis usw. (Tab.9) Niereninsuffizienz
		mit Leberschädigung	Leberzirrhose Chron. Aggressive Hepatitis Virushepatitis in 33 %
	Albumin(g%) im Normalbereich	ohne Leberschädigung	Direkte Hemmung: Intoxikation Medikamente

9. Literatur

- 1) ADAMS, D.H., WHITTAKER, V.P.
The Cholinesterases of Human Blood; I: The Specificity of the Plasma Enzyme and its relation to the Erythrocyte Cholinesterase
Biochim. et Biophys. Acta, 3, 358 (1949)
- 2) AGARWAL, D.P., SCHWENKENBRECHER, S., SRIVASTANA, L.M., GOEDDE, H.W.
Spektrophotometrische Bestimmungsmethode für Serumcholinesterase (EC 3.1.1.8) Varianten mit Succinylbischolin als Substrat
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 13.Jg., 133 (1975)
- 3) AGOSTINI, A., VERGANI, C.
Determination of Seven Serum Proteins in Alcoholic Cirrhosis
Clin. Chim. Acta, 26, 351 (1969)
- 4) ALLES, G., HAWES, C.R.
Cholinesterases in the Blood of Man
J. Biol. Chem., 133, 375 (1940)
- 5) ALSEN, C., BERTRAM, U.
Studies on Acetylcholinesterase and Cholinesterase covalently bound to polymaleinic Anhydride
Biochim. et Biophys. Acta, 377, 297 (1975)
- 6) ANTROPOL, W.
Decreased Choline-Esterase Activity of Serum Jaundice and in Biliary Disease
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 38, 363 (1938)
- 7) ARROYANE, G., FELMAN, R.
Serum Cholinesterase levels of Entral American Children in Relation to Nutritional Status
Amer. J. Clin. Nutrition, 6, 164 (1958)
- 8) AUGUSTINSSON, K.B.
Esterasen
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., Bd. 354, 1 (1973)
- 9) AUGUSTINSSON, K.B.
Elektrophoretic Studies on Blood Plasma Esterase; III: Conclusions
Acta Chem. Scand., 13, 1097 (1959)
- 10) AUGUSTINSSON, K.B.
Electrophoretic Separation and Classification of Blood Plasma Esterases
Nature, 181, 1786 (1958)
- 11) AUGUSTINSSON, K.B.
Classification and Comparative Enzymology of the Cholinesterases and Methods for their Determination . Chapter 4, S. 90. In: Handbuch der Experimentellen Pharmakologie, Bd. XV, Springer-Verlag, Berlin 1963

- 12) AUGUSTINSSON, K.B.
Assay Methods for Cholinesterases
Methods for Biochemical Analysis, 51, 1 (1957)
- 13) BAART, N.
Inhibitory effect of local anesthetics and their halo-
genated analogs on human plasma and red cell cholinesterase
Federation Proceedings, 15, 395 (1956)
- 14) BARBOSA, J., SEAL, S.U., DOE, P.R.
Effects of Anabolic Steroids on Haptoglobin, Orosmuroid,
Plasminogen, Fibrinogen, Transferrin, Ceruloplasmin,
 α_1 -Antitrypsin, β -Glucuronidase and Total Serum Proteins
J. Clin. Endocrin. Metabol., 33, 388 (1971)
- 15) BARCLAY, G.P.T., PATH, M.C.R.
Pseudocholinesterase Activity as a Guide to Prognosis in
Malnutrition
Amer. J. Clin. Pathol., 59, 712 (1973)
- 16) BARNES, J.M., DAVIES, D.R.
Blood Cholinesterase Levels in Workers exposed to Organo-
Phosphorus Insecticides
Brit. Med. J., 2, 816 (1951)
- 17) BEGUM, A., PRATHAPKUMAR, J.
The Effect of Vitamin A on Cholinesterase in Normal Children
and in Children with Protein-Caloric Malnutrition
Clin. Chim. Acta, 26, 343 (1969)
- 18) BELFIORE, F. VECCHIO, L.L.
Serum Enzymes in Diabetes mellitus
Clin. Chem., 19, 5, 447 (1973)
- 19) FERRY, W.T.C., COWIN, P.J.
A Relationship between Body Fat and Plasma Pseudo-
Cholinesterase
Brit. J. Nutr., 8, 79 (1954)
- 20) BJÖRKHEM, I. DANIELSSON, H.
Biosynthesis and Metabolism of Bile Acids in Man;
Chapter 13; In: Progress in Liver Diseases, Grune & Stratton-
Verlag, New York, 1975
- 21) HODLEY, P.O.
Low Serum Pseudocholinesterase levels complication treatment
with Phenelzine
Brit. Med. J., 3, 510 (1969)
- 22) BOELCKE, G., POSER, W.
Experimentelle Untersuchungen über den Zusammenhang
zwischen Leberfunktion und Aktivität der Plasmacholin-
esterase
Z. Gastroenterologie, 2, 405 (1971)

- 23) BOGUSZ, M.
Influence of Insecticides on the Activity of some
enzymes contained in human serum
Clin. Chim. Acta, 19, 367 (1968)
- 24) BRAUER, R.W.
Inhibition of the Cholinesterase Activity of Human Blood
Plasma and Erythrocyte Stromata by Alkylated Phosphorous
Compounds
J. Pharmacol. and Exper. Therapy, 92, 162 (1948)
- 25) BRAUNSTEIN, A.E., COHN, W.E., u.a.
Enzyme Nomenclature - Recommendations (1972) of the Commission
on Biochemical Nomenclature on the Nomenclature and Classifi-
cation of Enzymes together with their Units and the Symbols
of Enzyme Kinetics.
Enzyme Nomenclature, Recommendations 1972, Elsevier Publ.Co.
Amsterdam 1973
- 26) BROWNSON, C. WATTS, D.C.
The Modification of Cholinesterase Activity by 5,5-Dithiobis-
-(2-nitrobenzoic Acid) included in the Coupled Spectrophoto-
metric Assay
Biochem. J., 131, 369 (1973)
- 27) BÜTTNER, J.
Die Beurteilung des diagnostischen Wertes klinisch-chemischer
Untersuchungen
J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 15, 1 (1977)
- 28) CAMPBELL, P.N., Greengard, O., Kernot, A.B.
Studies on the Synthesis of Serum Albumin by the Isolated
Microsome Fraction from Rat Liver
Biochem. J., 74, 107 (1960)
- 29) CHULL, S. SONG, M.D.
Hormones and the liver - The effect of estrogens, progestins,
and pregnancy on hepatic function
Amer. J. Obst. & Gynec., 105, 5, 813 (1969)
- 30) COMROE, J.H., TODD, J., KOELLE, G.B.
The Pharmacology of Di-isopropyl Fluorophosphate (DFP) in man
J. Pharm. a. Exper. Therapy, 87, 281 (1946)
- 31) COYNE, M.J., SCHOENFELD, L.J.
Gallstone Formation and Dissolution; Chapter 37, S.622
In: Progress in Liver Diseases, Grune & Stratton-Verlag,
New York, 1975
- 32) CRAWFORD, J.S., RUDOFKY, S.
Some Alterations in the Pattern of Drug Metabolism associated
with Pregnancy, Oral Contraceptives, and in the New-Born
Brit. J. Anaest., 38, 446 (1966)
- 33) CUCUIANU, M., POPESCU, T.A. OPINCARU, A.
Serum Pseudocholinesterase and Ceruloplasmin in various
Types of Hyperlipoproteinämie
Clin. Chim. Acta, 59, 19 (1975)

- 34) CUCUIANU, M., BORNUIZ, F., MACAVEI, J.
Effect of A-Asparaginase Therapy upon Serum Pseudocholinesterase and Ceruloplasmin Levels in Patients with Acute Leukemia
Clinica Chimica Acta, 38, 97 (1972)
- 35) CULLUMBINE, H.
Actions at Autonomic Effector Sites
In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XV, Springer-Verlag, Berlin 1963
- 36) DABEW, D.
CHE- und Transaminaseaktivität im Serum von Kindern (3 bis 6 Jahre alt)
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 8. Jg., 12 (1970)
- 37) DAS, P.K., LIDELL, J.
Purification and Properties of Human serumcholinesterase
Biochem. J., 116, 875 (1970)
- 38) DEAN, R.F.
Biochemical Changes caused by Protein Deficiency in Young Children
Clin. Chim. Acta, 5, 186 (1960)
- 39) DIANZANI, M.U.
Toxic Liver Injury by Protein Synthesis Inhibitors.
Chapter 14; In: *Progress in Liver Diseases*, Grune & Stratton-Verlag, New York 1975
- 40) DIETZ, A.A., RUBINSTEIN, H.M.
Colorimetric Determination of Serumcholinesterase and its Genetic Variants by the Propionyl Thiocholine-Dithiobis (nitrobenzoic Acid) Procedure
Clin. Chem., 19, 1309 (1973)
- 41) DIETZ, A.A., RUBINSTEIN, H.M. LUBRANO, T.
Serum Cholinesterase in Analbuminemia
Clin. Chem., 12, 25 (1966)
- 42) DIETZ, A.A., LUBRANO, T. and RUBINSTEIN, H.M.
Four families segregating for the Silent gene for Serum Cholinesterase
Acta Genet., Basel, 15, 208 (1965)
- 43) DODSON, E.M. RICHARDS, T.G.
A Prospective Study of Changes in Liver Function after Operation under two Forms of General Anaesthesia
Erit. J. Anaesth., 44, 47 (1972)
- 44) DRAGOSICS, B., FERENCI, P., PESENDORFER, F.
Gamma-Glutamyltranspeptidase (GGTP): Its Relationship to other Enzymes for Diagnosis of Liver Disease.
Chapter 26; In: *Progress in Liver Diseases*, Grune & Stratton-Verlag, New York 1975
- 45) DUBBS, A.C.
Ultrasonic Effects on Isoenzymes
Clin. Chem., 12, 4, 181 (1966)

- 46) DUBBS, C.A.
Subfractionation of Human Serum Enzymes
Science, 131, 1529 (1960)
- 47) DUBOIS, P.K.
Toxicological Evaluation of the Anticholinesterase Agents
Chapter 18, S. 833; In: Handbuch der experimentellen
Pharmakologie, Bd. XV, Springer-Verlag, Berlin 1963
- 48) EDER, M., GEDIGK, P.
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen
Anatomie
Springer-Verlag, Berlin, New York, 1974
- 49) ENGLHARDT, A.
Analyse und diagnostische Bedeutung der Plasmalipide
Dtsch. med. Wschr., Nr.5, 96. Jg., 206
- 50) EPPENDORF (Enzymmeßplatz 5086)
Cholinesterase im Serum (Kinetischer Test - Butyryl-
thiocholin als Substrat)
Eppendorf, Enzymmeßplatz 5086, Arbeitsvorschrift
- 51) EVANS, F.T., GRAY, P.W.S., LEHMANN, H., SILF, E.
Sensitivity to Succinylcholin in Relation to Serum-
Cholinesterase
Lancet I, 1229 (1952)
- 52) FABER, M.
The Relationssship between Serum Choline Esterase and
Serum albumin
Acta med. Scand., 114, 72. (1943)
- 53) FABER, M.
Serumcholinesterase in Disease
Acta med. Scand., 114, 59 (1943)
- 54) FABER, M.
Serum Choline Esterase in Patients with Proteinuria
Acta med. Scand., 115, 475 (1943)
- 55) FAUCI, A.S., WOLFF, S.M.
Granulomatous Hepatitis, Chapter 36, S. 609
In: Progress in Liver Diseases, Grune & Stratton-Verlag,
New York, 1975
- 56) FELLIG, P., Sherwin, R.
Carbohydrate Homeostasis, Liver and Diabetes, Chapter 10
In: Progress in Liver Diseases, Grune & Stratton-Verlag,
New York 1975
- 57) FINTELMANN, U., LINDNER, H.
Diagnostische Bedeutung der Serum-Cholinesterase bei
Lebererkrankungen
Dtsch. med. Wschr., 95. Jg., 469 (1970)
- 58) FLACKE, W.
Drug Therapy; Treatment of Myasthenia Gravis
New Engl. J. Med., 288, 1, 27 (1973)

- 59) FOLDES, F.F., VAN HEES, G.R., SHANOR, S.P., BAART, N.
Inerrelationship of suxamethonium, suxethonium, and
succinylmonocholin and human cholin esterases
Federation Proceedings, 15, 422 (1956)
- 60) FOLDES, F.F., ARAI, T., GENTSCH, H.H.
The Influence of Glucocorticoids on Plasma Cholinesterase
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 146, 918 (1974)
- 61) FRANZEN, F., EYSELL, K.
Biologically Active Amines found in Man
Pergamon Press, Oxford, New York, 1969
- 62) FRIEDMAN, M.H., LAPAN, B.
Variations of Enzyme Activities during normal Pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec., 82, 132 (1961)
- 63) FROEDE, H.C., WILSON, I.B.
Acetylcholinesterase
In: The Enzymes, Volume V, Academic Press, New York 1971
- 64) FUNNEL, H.S.
Proposed Physiological Function for Plasma Cholinesterase
Nature, 208, 689 (1965)
- 65) GALZIGNA, L. LORSI, G.C., SAIA, B., RIZZOLI, A.A.
Inhibitory Effect of Triethyl Lead on Serum Cholinesterase
in vitro
Clin. Chem. Acta, 26, 391 (1969)
- 66) GARRY, P.J.
Halfe-Life of Serum Cholinesterase
Clin. Chemistry, 20, Nr. 7, 881 (1974)
- 67) GERIETZOFF, M.A.
About Humoral Cholinesterases
Bibl. anat., 2, 223, Symposium Basel, Karger-Verlag, Basel 1961
- 68) GITMAN, L.
Serum Cholinesterase in Hyperthyroidism
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 71, 179 (1949)
- 69) GLEASON, M.N., GOSSELIN, R.E., HODGE, H.C.
Clinical Toxicology of Commercial Products
Baltimore 1957
- 70) GLICK, D., ANTOPOL, W.
The Inhibition of Cholin Esterase by Thiamine (Vit. B₁)
The Journal of Pharmacology & Experimental
Therapeutics, 65, 389 (1939)
- 71) GOEDDE, H.W.
Pharmakogenetik: Variabilität von Arzneimittelwirkung und
Stoffwechselreaktion
Internist 15, 39, 27 (1974)

- 72) GOEDDE, H.G.
Serum Cholinesterase (EC 3.1.1.8): Biochemical Genetics
and Pharmacogenetics
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. Bd. 354, S. 8 (1973)
- 72a) GOFFERJE, H., KOZLIK, V.
Proteinstatus bei kurzfristigem Fasten und bei Zufuhr
essentieller Aminosäuren
Infusionstherapie 4, S. 320 (1977)
- 73) GORDON, J.J.
N-Diethylaminoethylphenazine
A specific Inhibitor of Pseudocholinesterase
Nature, 162, 146 (1948)
- 74) GORDON, R.S.
Exsudative Enteropathy
Lancet I, 325 (1959)
- 75) GOUTIER, R.
Localisation intracellulaire des Cholinêsterases
Biochim. Biophys. Acta, 16, 361 (1955)
- 76) GRANITSAS, A.N.
Effect of Testosteron Prorionate and Insulin on Muscle
Cholinesterase Activity
Nature, 185, 320 (1960)
- 77) GROB, D.
Anticholinesterase Intoxication in Man and its Treatment
Chapter 22, S. 990
In: Handbuch der Experimentellen Pharmakologie, Bd. XV,
Springer-Verlag, Berlin 1963
- 78) HABBE, K.
Untersuchungen über Beeinflussung der Serumcholinesterase
durch Keimdrüsenhormone
Dtsch. med. Wschr. 76, 269 (1951)
- 79) HALL, G.E., LUCAS, C.C.
Choline-Esterase Activity of Normal and Pathological
Human Sera
J. Pharmacol. a. Exper. Therap., 59, 34 (1937)
- 80) HAMMER, B., WEBER, H., WEGMANN, T.
Enzymbefunde bei Lebermetastasen
Z. Gastroenterologie, 5, 149 (1967)
- 81) HAPPEL, R., SCHOLLER, K.L., MÜNSCH, H.
Applikation von Serumcholinesterase bei verlängerter Apnoe
nach Succinylbischolin
Anaesthesist, Nr.22, 224 (1973)

- 82) HARDEGG, W., POCHÉ, R.
Bemerkungen zur Kinetik und Substratspezifität von
Cholinesterasen
Klin. Wschr. Jg. 30, Heft 33/34, 799 (1952)
- 83) HARPER, A.H., LÖFFLER, G. PETRIDES, P.E., WEISS, L.
Physiologische Chemie
Springer-Verlag, Berlin 1975
- 84) HARRIS, H. ROBSON, E.B.
Screening Tests for the "Atypical" and "intermediate"
Serum-Cholinesterase Types
The Lancet, 218 (1963)
- 85) HARRIS, H., HOPKINSON, D.A., ROBSON, E.B.
Two-Dimensional Electrophoresis of Pseudocholinesterase
Components in normal human Serum
Nature, 196, 1296 (1962)
- 86) HARRISON, T.R.
Harrison's Principles of internal Medicine
McGraw-Hill Book Company, 7. Aufl., New York 1974
- 87) HASKELL, C.M.
L-Asparaginase-Therapeutic and Toxic effects in Patients
with neoplastic disease
New Engl. J. Med., 281, 1029 (1969)
- 88) HAUSS, W.H., GERLACH, U., SCHÜRMEYER, E.
Über die Pathogenese und die klinische Bedeutung der Hyper-
fermentämie
Dtsch. med. Wschr. 83. Jg., 31, 1310 (1958)
- 89) HAWKINS, R.D., GUNTER, J.M.
Studies on Cholinesterase
Biochem. J., 40, 192 (1946)
- 90) HAZEL, B., MONIER, D.
Human Serumcholinesterase: Variations During Pregnancy
and Post-Partum
Canad. Anaesth. Soc. J., 18, 272 (1971)
- 91) HELLENBRECHT, D., MÜLLER, K.F.
 β -Sympatholytics as Non-Specific Inhibitors of Serum
Choline-Esterase
Experimentia 29/10, 1255 (1973)
- 92) HENNINGHAUSEN, G., TIEFENBACH, P., KARNSTEDT, V.
Über den Einfluß von Chlorcholinchlorid und N,N-Dimethyl-
(2-bromäthyl)-hydraziniumbromid auf die Aktivität der
Cholinesterasen in Erythrozyten und Plasma von Ratte und
Mensch
Acta biol. med. germ., Bd. 31, 873 (1973)
- 93) HERB, C., HILL, K.J.
Distribution of Cholinesterase in the Mammalian Pancreas
Quart. J. Exp. Physiol., 40, 163 (1955)

- 94) HESS, A., ANGEL, R.W., FARRON, K.D.
Proteins and Isoenzymes of Esterases and Cholinesterases
from Sera of different species
Clin. Chim. Acta, 8, 656 (1963)
- 95) HITZIG, W.H.
Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin
Springer-Verlag, Berlin 1963
- 96) HOBINGER, F.
Reactivation of phosphorylated Acetylcholinesterases
Chapter 21, 922. In: Handbuch der Experimentellen
Pharmakologie, Bd. XV, Springer-Verlag, Berlin 1963
- 97) HOLLE, F., DOENICKE, A.
Cholinesterase in der Chirurgie
In: Ergebnisse der Chirurgie, Bd. 43
- 98) HOLLMANN, S., SCHOEN, R., SÜDHOF, H.
Biochemische Befunde in der DD inneren Krankheiten
G. Thieme-Verlag, 3. Aufl. Stuttgart 1975
- 99) HOLMSTEDT, B.
Structure-Activity Relationship of the Organophosphorus
Anticholinesterase Agents. Chapter 9, 428
In: Handbuch der Experimentellen Pharmakologie, Bd. XV,
Springer-Verlag, Berlin 1963
- 100) HUBERMANN, A., SOBERON, G.
Albumin Synthesis in Liver Slices of Cirrhotic Rats
Clin. Chem. Acta, 29, 121 (1970)
- 101) HUNT, H.A., LEHMANN, H.
Serum Albumin, Pseudocholinesterase, and Transaminases
in the Assessment of Liver Function before and after
venous shunt operation
Gut 1, 303 (1967)
- 101a) INGENBLEEK, Y., VAN DEN SCHRIECK, H.-G., DE NAYER, P.,
DE VISSCHER, M.
Albumin, Transferrin and the Thyroxine Binding Prealbumin/
Retinol-Binding Protein (TBPA-RBP) Complex in Assessment
of Malnutrition
Clin. Chim. Acta 63, 61 (1975)
- 102) JAISLE, F.
Lipide während Schwangerschaft und Niederkunft -
Fortschritte der Geburtshilfe und Gynäkologie
S. Karger-Verlag, Basel 1972
- 103) JAKOB, St., RAVIN, H.
Serum Cholinesterase Activity of Dogs in Shock or
after Hepatectomy
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 78, 784 (1951)

- 104) JENKINS, T., BALINSKY, D.
Cholinesterase in Plasma: First Reported Absence in the
Fantu: Halfe-life Determination
Science, 156, 1748 (1967)
- 105) JUUL, P.
Stability of Plasma Enzymes during Storage
Clin. Chemistry, 13, 5, 416 (1967)
- 106) JUUL, P.
Human Plasma Cholinesterases Isoenzymes
Clin. Chim. Acta, 19, 205 (1968)
- 107) KÄRCHER, K.H., WINKEL, K.
Fermentuntersuchungen und Szintigraphie bei Lebermetastasen
Klin. Wschr., Jg. 42, Heft 24 (1964)
- 108) KALOW, W.
The Distribution, Destruction and Elimination of Muscle
Relaxans
Anesthesiology, 20, 505 (1959)
- 109) KALOW, W., GUNN, D.R.
The Relation between dose of Succinylcholine and
duration of Apnea in man
J. Pharmacol. and Exper. Therap., 120, 203 (1957)
- 110) KALOW, W., GENEST, K.
A Method for the Detection of Atypical forms of human
Serum Cholinesterase Determination of Dibucaine numbers
Can. J. Biochem. Physiol., 35, 339 (1957)
- 111) KALOW, W.
Pharmacogenetics and Anesthesia
Anesthesiology, 25, 377 (1964)
- 112) KARCZMAR, A.G.
Ontogenesis of Cholinesterases
Chapter 5, S. 130; In: Handbuch der Experimentellen
Pharmakologie, Springer-Verlag, Berlin 1963
- 113) KARK, M.R.
Re-Feeding (Nutritional) Gynecomastia in Cirrhosis
of the Liver: I. Clinical Observations
Amer. J. Med. Sci., 222, 154 (1951)
- 114) FATTAMIS, C.H., DAVIES, D. and LEHMANN, H.
The Silent Serum Cholinesterase Gene
Acta Gent., Basel, 17, 299 (1967)
- 115) FEESER, H.D.
Über die medikamentöse Beeinflussung der Cholinesterase
Klin. Wschr., 17, 1811 (1938)

- 116) KERN, F.
Hepatobiliary Disorders in inflammatory Bowel disease
Chapter 34, 575; In: Progress in Liver Diseases,
Grune & Stratton, New York 1975
- 117) KIM, H., DOREMAN, R.F., ROSENBERG, A.S.
Pathology of Malignant Lymphomas in the Liver:
Application in Staging. Chapter 40, 683
In: Progress in Liver Diseases, Grune & Stratton,
New York 1975
- 118) KIMBROUGH, D.R.
Succinylcholine and Atypical Cholinesterase
New Engl. J. Med., 289, 751 (1973)
- 119) KING, J.
Practical Clinical Enzymology
D. von Nostrand Company LTD, London 1965
- 120) KLIMMER, O.R.
Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel -
Abriß einer Toxokologie und Therapie von Vergiftungen
Hundt-Verlag, 2. Auflage, Hattingen 1971
- 121) KNEDEL, M., BÖTTGER, R.
Eine kinetische Methode zur Bestimmung der Aktivität der
Pseudocholinesterase (Acylcholin-acylhydrolase 3.1.1.8)
Klin. Wschr. 45.Jg, Heft 6, 325 (1967)
- 122) KNIGHT, A.J., MYERS, G.G.
Type IV Hyperlipidemia in the GM₁ Gangliosidosis
Amer. J. Clin. Path., 59, 124 (1973)
- 123) KOELLE, G.B., DAVIES, R.
Selective near-total, irreversible inactivation of
peripheral Pseudocholinesterase and Acetylcholinesterase
in cats in vivo
Biochem. Pharmacol., 23, 175 (1974), Pergamon Press 1974
- 124) KOELLE, B.G.
Cytological Distributions and Physiological Functions of
Cholinesterases. Chapter 6, 189.
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie,
Springer-Verlag, Berlin 1963
- 125) KORMANO, M., HÄRKÖNEN, M.
Inhibition of Human Blood Cholinesterase Activity by
some Contrast Media
Investigative Radiology, 8, 68 (1973)
- 126) KRISCH, K.
Mikrosomale Hydrolasen und Arzneimittelstoffwechsel
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 13. Jg., Heft 8 (1975)
- 127) KRUPP, A.M., CHATTON, J.M.
Medical Diagnosis & Treatment
Lange Medical Publications, Los Altos (California) 1976

- 127a) KULT, J., TREUTLEN, E., DRAGON, G.-P., HEIDLAND, A.
Bedeutung der postoperativen parenteralen Ernährung -
gemessen an nieder- und hochmolekularen Plasmaproteinen
Infusionstherapie 2, 313 (1975)
- 128) KUNKEL, H.G.
The use of concentrated human serum albumin in the
treatment of cirrhosis of the liver
J. Clin. Investigation, 27, 305 (1948)
- 129) KUNKEL, H.B., WARD, S.M.
Plasma esterase activity in patients with liver disease
and the nephrotic syndrome
J. Exp. Med., 86, 325 (1947)
- 130) KUSCHINSKY, G.
Taschenbuch der modernen Arzneimittelbehandlung
G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1973, 6. Auflage
- 131) KUTTY, K.M.
Serum cholinesterase; Function in lipoprotein metabolism
Experientia, 33/4, 420 (1977)
- 132) KUTTY, K.M., ROWDEN, G., COX, A.R.
Interrelationship between Serum- β -Lipoprotein and
Cholinesterase
Can. J. Biochem., 51, 883 (1973)
- 133) KUTTY, K.M.
Possible link between cholinesterase activity and
lipoprotein
Amer. J. Clin. Pathol., 599 (1972)
- 134) KUTTY, K.M., JAKOB, J.C.
Serum cholinesterase activity in hyperlipidemia and
the in vitro effect of isoniazid on serumcholinesterase
Can. J. Biochem., 50, 32 (1972)
- 135) LANGEMANN, H.
5-Oxy-Tryptamin als Anticholinesterase
Helvet. Physiol. Acta, 12, 228 (1954)
- 136) LaMOTTA, R.V., WILLIAMS, H.M., WETSTONE, H.J.
Studies of Cholinesterase Activity II: Serum Cholinesterase
in Hepatitis and Cirrhosis
Gastroenterology, 33, 58 (1957)
- 137) LaMOTTA, R.V.
Multiple forms of serumcholinesterase: Molecular weights
of the isoenzymes
Archives of Biochem. and Biophys., 136, 448 (1970)
- 138) LaMOTTA, R.V.
Multiple forms of serum cholinesterase
Archives of Biochem. and Biophys., 124, 299 (1968)

- 139) LaMOTTA, R.V., WORONICK, L.C.
Molecular heterogeneity of human serum cholinesterase
Clin. Chem., 17, 3, 135 (1971)
- 140) LAMBRECHT, J., SEIDEL, D.
Enzymdiagnostik bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie:
Beseitigung von Plasmatrübungen durch selektive Poly-
anionenpräzipitationen von Plasma-Lipoproteinen
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 12.Jg., 4, 154 (1974)
- 141) LAWRENCE, S.H., MELNICK, P.J.
Enzymatic activity related to human serum beta-lipo-
protein: Histochemical, immuno-electrophoretic and
quantitative studies
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 107, 998 (1961)
- 142) LEOPOLD, H.I., KRISHNAL, N.
Local use of anticholinesterase agents in ocular therapy
Chapter 24, 1051; In: Handbuch der experimentellen Pharma-
kologie, Springer-Verlag, Berlin 1963
- 143) LEVITAN, R., DIAMOND, H.D., CRAVER, L.F.
The liver in Hodgkin disease
Gut, 2, 60 (1961)
- 144) LIDELL, J., LEHMANN, H., SILK, E.
A "Silent" Pseudocholinesterase Gene
Nature, 193, 561 (1962)
- 145) LINDNER, H.
Gefahren beim Absetzen der Glucocorticoidtherapie akuter
und chronischer Lebererkrankungen
Dtsch. med. Wschr., 35, 1622 (1964)
- 146) LITWILLER, W.R.
Succinylcholine Hydrolysis: A Review
Anesthesiology, 31, 356 (1969)
- 147) LONG, J.P.
Structure-activity relationship of the reversible anti-
cholinesterase agents. Chapter 8, 375
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. XV,
Springer-Verlag, Berlin 1963
- 148) LUBIN, A.H.
Apnea in an atypical-fluoride resistant (E_1^a , E_1^f)
heterozygote for serum cholinesterase
Anesthesiology, 39, 346 (1973)
- 149) LUNDIN, J., CLEMEDSON, C.J., NELSON, A.
Early effects of whole body irradiation on cholinesterase
activity in guinea-pigs, blood, with special regard to
radiation sickness. (1957)

- 150) LYNCH, R.D., GEYER, R.P.
The Hydrolysis of Rac-Glycerol 1 Monodecanoate by Serum
Butyryl Cholinesterase
Archives of Biochem. and Biophys. , 153, 673 (1972)
- 151) LYNCH, R.D., GEYER, R.P.
Uptake of Rac-Glycerol 1-Oleate and its utilization
for Glycerolipid synthesis by Strain-fibroblasts
Biochem. et Biophys. Acta, 260, 547 (1972)
- 152) MAIER, E.H., FISCHER, R.
Serum-Cholinesterase-Aktivität und Lebermorphologie
Klin. Wschr., 32, 566 (1954)
- 153) MAIER, E.H.
Über den aktivitätsmindernden Einfluß des Cortisons
auf die menschliche Serumcholinesterase in vivo
Klin. Wschr., 31, 1008 (1953)
- 154) MAIER, E.H.
Serum-Cholinesterase und Lebererkrankungen
Dtsch. med. Wschr., 81.Jg., 42, 1674 (1956)
- 155) MANN, J.D., MANDEL, W.I.
Serum Cholinesterase Activity in Liver Diseases
J. Lab. Clin. Med., 39, 543 (1952)
- 156) MARGRAF, H.U., WISE, L.
Cortisol 21-Acetate: Apparently abnormal Plasma Levels
in Patients with Rheumatoid Arthritis
Clin. Chim. Acta, 39, 247 (1972)
- 157) MARTIUS, G.
Lehrbuch der Geburtshilfe
G. Thieme-Verlag, 8. Auflage, Stuttgart 1974
- 158) MASUROVSKY, E.B., NOBACK, C.R.
Changes in the Esterases of Rat Brain and Blood Serum
following acute Cranial Exposure to X-Rays
Nature, 200, 847 (1963)
- 159) McFARLANE, H.
Biochemical Assessment of Protein-Caloric Malnutrition
Lancet I, 392 (1969)
- 160) McGEORGE, M.
Choline Esterase Activity in Disease
Lancet, 232, 69 (1937)
- 161) McNAIR, R.D., JAYNES, R.V.
Alterations in Liver function during normal pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec., 80, 500 (1960)
- 162) MERCK
Cholinesterase im Serum. In: Klinisches Labor,
Medizinisch-Chemische Untersuchungsmethoden
11. Auflage, Darmstadt 1970

- 163) MEYER, A., WILBRANDT, W.
Zur Bestimmung der Aktivität der Cholinesterasen im menschlichen Blut
Helv. Physiol. Acta, 12, 206 (1954)
- 164) MEYER, L.M. SAWITZKY, A.
A Study of Cholinesterase Activity of the Blood of Patients with pernicious Anemia
J. Lab. Clin. Med., 33, 189 (1948)
- 165) MEYLER, L., MERXHEIMER, A.
Side Effects of Drugs
Excerpta Med. Found., Mouton and Co., The Hague, Vol. 6, 172 (1968)
- 166) MEZINCESCO, M.D., GHETIE, S.
La fonction metabolique de la Butyrylcholinesterase
Biochim. Biophys. Acta, 350, 54 (1974)
- 167) MILHORAT, A.T.
The Choline-Esterase Activity of the Blood Serum in Disease
J. Clin. Investigation, 17, 649 (1938)
- 168) MILSTOC, M., WOLFSON, A.H.
The Role of Cholinesterase in Secondary Anemia-Experimental Phase
Amer. J. Clin. Pathol., 57, 494 (1972)
- 169) MITCHELL, J.R.
Metabolic Activation: Biochemical Basis for many Drug-induced Liver Injuries; Chapter 16
In: Progress in Liver Diseases, Grune & Stratton-Verlag, New York 1975
- 170) MOOG, P., KRISCH, K.
Versuche zur Reinigung und Charakterisierung der Atropin-esterase aus Kaninchenlebermikrosomen
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., Bd. 355, 529 (1974)
- 171) MUSTEA, I.
Modifications de l'activité de la Cholinestérase sérique dans le diagnostic différentiel des processus néoplastiques.
Clin. Chim. Acta, 24, 453 (1969)
- 172) NEITLICH, H.W.
Increased Plasma Cholinesterase Activity and Succinyl-choline Resistance: A Genetic Variant
J. of Clin. Investigation, 45, 380 (1966)
- 173) OKINAKA, S., YOSCHIKAWA, M.
Zur Klinik der Cholinesterase
Münchener Med. Wschr., 97, 1072 (1955)
- 174) OMOLE, A.A.
Cholinesterase activity in the plasma and acid secretory gastric mucosa of normal, castrated, and castrated oestrogen-treated male rats
J. Pharm. Pharmacol., 24, 538 (1972)

- 175) ORFANOS, C.E., MAHRLE, M.D.
Ultrastructure and Cytochemistry of Human cutaneous nerves
The J. of Invest. Derm., 61, 108 (1973)
- 176) PATTEN, B.M., OLIVER, L.K., ENGEL, W.K.
Adverse interaction between steroid hormones and anti-cholinesterase drugs
Neurology, 24, 442 (1974)
- 177) PETCHER, T.J., PAULING, P.
Cholinesterases Inhibitors: Structure of Eserine
Nature, 241, 277 (1973)
- 178) PETSCHMANN, H., PUXKANDAL, H., REINHARDT, F.
Über die Beziehungen der Transaminaseaktivität zu den elektrophoretischen Eiweißfraktionen
Wiener Zeitschr. Innere Medizin, 41, (1960)
- 179) PILZ, W.
Verfolgung der Zusammensetzung der veresterten Fettsäuren im Kaninchenserum während einer experimentellen Lipämie
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 6.Jg, Heft 4, 337 (1968)
- 180) PILZ, W., BOO, A.T., STELZL, E.
Fermente des menschlichen Blutes
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 5.Jg., Heft 3, 134 (1967)
- 181) PILZ, W., STELZL, E.
Fermente des menschlichen Blutes
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 6. Jg., Heft 1, 30 (1968)
- 182) PILZ, W., JOHANN, I.
Untersuchungen über die Eigenhydrolyse von Cholinestern
Z. Klin. Chem., 4. Jg., Heft 4, 215 (1966)
- 183) PILZ, W.
Cholinesterasen
In: Methoden der enzymatischen Analyse, Bd.I, 3. Aufl.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1974), Herausg.: Bergmeyer H.U.
- 184) PILZ, W., JOHANN, I.
Ester spaltende Fermente der menschlichen Lunge
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., Bd. 348, 73 (1967)
- 185) PILZ, W., HÜPLEIN, E.
Der enzymatische Abbau von Bernsteinsäure-dicholinestern in der menschlichen Lunge
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., Bd.348, 65 (1967)
- 186) PILZ, W.
Cholinester-spaltende Fermente des menschlichen Serums
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., Bd.345, 90 (1966)

- 137) PLESTINA, R., DAVIS, A., BAILEY, D.R.
Effect of Metrifonate on Blood Cholinesterase in
Children during the treatment of schistosomiasis
Bull. WHO, 46, 747 (1972)
- 138) POPPER, H., SCHAFFNER, F.
Chronic Hepatitis: Taxonomic Etiology and Therapeutic
problems, Chapter 32;
In: Progress in Liver Diseases, Grune & Stratton,
New York 1975
- 139) PRELLWITZ, W., KAPP, S., MÜLLER, D.
Vergleich von Methoden zur Aktivitätsbestimmung der
Serum-Cholinesterasen (Acylcholin-acylhydrolase EC 3.1.1.9)
und deren diagnostische Wertigkeit
J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 14, 93 (1976)
- 190) PRIESCHING, A., SEIDL, H., STEINBEREITHNER, K.
Cyclophosphamid (Endoxan) und Serumcholinesterase
(Klin. experimentelle Untersuchungen)
Wiener Klin. Wschr., 79, 238 (1967)
- 191) PRITCHARD, J.A.
Plasma Cholinesterase Activity in Normal Pregnancy and
in Eclamptogenic Toxemias
Amer. J. Obstet. a. Gynec., 70, 1033 (1955)
- 192) RAAB, W.
Cholinesterase Activity of Rat Serum following Renal
Damage
Clin. Chim. Acta, 24, 135 (1969)
- 193) RADOUCO, T.C., FROMMEL, E.
Médication antiépileptique et activité cholinésterasique
Helv. Physiol. Acta, 13, 1 (1955)
- 194) RANDALL, O.L. MASS, W.
The Effects of Insulin on Serum lipids and Choline
Esterase in Schizophrenia
J. Lab. Clin. Med., 25, 1025 (1940)
- 195) RAUHEN, H.M.
Biochemisches Taschenbuch
Springer-Verlag, Berlin 164, 2. Auflage
- 196) REDDERSON, C.L.
Interactions of Steroids and Serum Cholinesterase
Int. J. Clin. Pharmacol., 8, 1, 51 (1973)
- 197) REITER, L., TALENS, G.
Acute and subacute Parathion Treatment: Effects on
Cholinesterase Activity and Learning in Mice
Toxicology and applied Pharmac., 25, 532 (1973)

- 198) RICK, W.
Klinische Chemie und Mikroskopie
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1973, 2. Aufl.
- 199) ROBERTSON, G.S.
Serum Protein and Cholinesterase Changes in Association
with Contraceptive Pills
Lancet I, 232 (1967)
- 200) ROBERTSON, G.S.
Serum Cholinesterase Deficiency II: Pregnancy
Brit. J. Anaesth., 38, 361 (1966)
- 201) ROEPKE, H.M.
A Study of Choline Esterase
J. Pharmacol. a. Exper. Therap., 59, 264 (1937)
- 202) ROSALKI, S.B., RAU, D.
Serum Y-Glutamyl Transpeptidase Activity in Alcoholism
Clin. Chim. Acta, 39, 41 (1972)
- 203) ROSENFELD, B.
Regulation by dietary choline of hepatic fatty and
synthetase in the rat
J. of Lipid Research, 14, 557 (1973)
- 204) SAILER, S., BRAUNSTEINER, H.
Über eine neue, sehr einfache Methode zur Bestimmung
der Serum-Cholinesterase-Aktivität und ihre klinische
Bedeutung
Klin. Wschr., 37.Jg, Heft 18, 986 (1959)
- 205) SANDRITTER, W., THOMAS, C.
Makropathologie
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York 1975, 3.Aufl.
- 206) SANDRITTER, W.
Histopathologie
F.K. Schattauer-Verlag, Stgt., New York 1973
- 207) SANDRITTER, W., BENEKE, G.
Allgemeine Pathologie
F.K. Schattauer-Verlag, Stgt., New York 1974
- 208) SATOH, T., MOROI, K.
Comparative Studies on the Inhibition of Liver Amidasen,
Aminopeptidase and Serum Cholinesterase by EPN
Toxicology and applied Pharmacol., 25, 553 (1973)
- 209) SAWITZKY, A., FITCH, H.M., MEYER, L.M.
A Study of Cholinesterase Activity in the Blood of
normal Subjects
J. Lab. Clin. Med., 33, 203 (1948)
- 210) SAWITZKY, A., ROWEN, M., MEYER, L.
A Study of Cholinesterase Activity in the Blood of
Patients with hematologic disease
J. Lab. Clin. Med., 34, 178 (1949)

- 211) SAWYER, Ch.H., EVERETT, W.J.
Cholinesterases in Rat Tissues and the Site of Serum
non-specific Cholinesterase production
Amer. J. Physiol., 148, 675 (1947)
- 212) SCUDAMORE, H.H., VORHAUS, L.J., KARK, M.R.
Acetylcholine and Cholinesterase in the Blood of
Patients suffering with Bronchial Asthma
J. Lab. Clin. Med., 37, 860 (1951)
- 213) SEAKINS, A., ROBINSON, D.S.
The Effect of the Administration of Carbon Tetrachloride
on the formation of Plasma Lipoproteins in the Rat
Biochem. J., 86, 401 (1963)
- 214) SEEFF, L.B., ZIMMERMANN, H.J.
Relationship between hepatic and pancreatic disease
Chapter 35, 590. In: Progress in Liver Diseases,
Grune & Stratton-Verlag, New York 1975
- 215) SHERLOCK, S.
Primary Biliary Cirrhosis, Chapter 33
In: Progress in Liver Diseases,
Grune & Stratton-Verlag, New York 1975
- 216) SHNIDER, S.M.
Serum Cholinesterase Activity During Pregnancy,
Labor and the Puerperium
Anesthesiology, 26, 335 (1965)
- 217) SHORE, B., SHORE, V.
Heparin-releases lipolytic and esterolytic activities
of human and rabbit plasma
Amer. J. Physiol., 201, 915 (1961)
- 218) SIEGENTHALER, W.
Klinische Pathophysiologie
G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1973, 2. Auflage
- 219) SILVER, A.
The Biology of Cholinesterases
Frontiers of Biology, 36, North-Holland Publishing
Company - Amsterdam, Oxford 1974
- 220) SIMPSON, M.W.
Oral Contraceptives and Untoward Effects coincident
with their use: A Review
Southern Medical J., 64, 1184 (1971)
- 221) SITZMANN, G.
Normalwerte
Marséille Verlag München 1976
- 222) SMITH, J.C., FOLDES, F.F.
The Recognition of Atypical Plasma Cholinesterase by
relative Substrate Hydrolysis Rate
Biochim. Biophys. Acta, 289, 352 (1972)

- 223) SMITH, A.L.
The Estimation of Serum Cholinesterase in the Presence
of Anti-Cholinesterase Insecticides
Clin. Chim. Acta, 52, 315 (1974)
- 224) SPEIGHT, T.M., WERRY, G.S.
Pancuronium Bromide: A Review of its pharmacological
properties and clinical application
Drugs, 4, 163 (1972)
- 225) SUNDERMANN, F.W.
Drug interference in clinical biochemistry
Critical Review in *Clin. Lab. Sciences*, 1, 427 (1972)
- 226) SVENSMARK, O.
Molecular properties of Cholinesterases
Acta Physiol. Scand., 64, Suppl. 245, 9 (1965)
- 227) SWABE, L.I.
Oral contraceptives and liver damage
Brit. Med. J., 755 (1964)
- 228) SZASZ, G.
Cholinesterase Bestimmung im Serum mit Acetyl- und
Butyrylthiocholin als Substrat
Clin. Chim. Acta, 10, 191 (1969)
- 229) SCHETTLER, G.
Hyperlipoproteinämie bei Erkrankungen der Leber
Schweizer Med. Wschr., 105, 857 (1975)
- 230) SCHETTLER, G.
Fettstoffwechselstörungen
G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1971
- 231) SCHIEFF, G.
Bedeutung der Lipidelektrophorese
Dtsch. med. Wschr., 32, 1637 (1974)
- 232) SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W.
Enzymdiagnostik bei primären Leberkarzinomen
Dtsch. med. Wschr., 23, 93.Jg., 1153 (1963)
- 233) SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W.
Enzymdiagnostik der Leber-Metastasen
Dtsch. med. Wschr., 24, 93.Jg., 1193 (1969)
- 234) SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W.
Y-Glutamyl-Transpeptidase
Dtsch. med. Wschr., 28. Jg., 1572 (1973)
- 235) SCHMIDT, F.W., SCHMIDT, E.
Diagnostik, Verlaufs- und Therapiekontrolle bei
Lebererkrankungen
In: E.W. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse,
2. Aufl., Bd. 1, 14, Verlag Chemie, Weinheim 1974

- 236) SCHMIDT, W.F., SCHMIDT, E.
Kleine Enzymlfibel
Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, 1973
- 237) SCHÜTZ, F.
An Effect of Barbiturates on Serum Cholinesterase
J. Physiol., 102, 259 (1943)
- 238) SCHWARTZ, M., JARUM, S.
Gastrointestinal Protein Loss in Idiopathic (Hypercata-
bolic) Hyperproteinemia
Lancet I, 327 (1965)
- 239) STEDMAN, E., EASSON, H.W.
Choline-Esterase. An Enzyme present in the Blood-Serum
of the Horse
Biochem. J., 26, 2056 (1932)
- 240) STEDMAN, E., RUSSELL, W.R.
The Choline-Esterase content of Blood in Myasthenia gravis
Biochem. J., 31, 1987 (1937)
- 241) STEFANELLI, N.
Die Korrelation zwischen dem Albumingehalt und Cholin-
esteraseaktivität des Blutserums und ihre Beurteilung
bei Albuminverlust
Klin. Wschr., 19, 39.Jg., 1019 (1961)
- 242) STEWART, M.J., SIMPSON, E.
Prognosis in Paracetamol Self-Poisoning: The use of
Plasma Paracetamol Concentration in a Region without
a Poisoning Treatment Centre
Ann. Clin. Biochem., 10, 173 (1973)
- 243) STURGE, M.L., WHITTAKER, V.P.
The Esterases of Horse Blood
Biochem. J., 47, 518 (1950)
- 244) THALER, H.
Alkohol und Leberschaden
Dtsch. med. Wschr., 23, 94.Jg., 1213 (1969)
- 245) THOMPSON, J.C., WHITTAKER, M.
A study of the Pseudocholinesterase in 78 Cases of
Apnoea following Suxamethonium
Acta genet., Basel, 16, 209 (1966)
- 246) THOMPSON, R.H.S., TROUNCE, J.R.
Serum-Cholinesterase Levels in Diabetes mellitus
The Lancet, 656 (1956)
- 247) TORDA, C.
The Effect of Chloroform an Ether on the Activity of
Choline Esterase
J. Pharmacol. a. Exper. Therap., 77, 50 (1943)

- 248) UME, T., MINAMOTO, Y., OHNISHI, M.
Spectrophotometric Micromethod for Measuring Cholinesterase Activity in Serum or Plasma
Clin. Chem., 13, 454 (1972)
- 249) VELDSEIN-SUTRIE, R.O.
Some Compounds of the Cholinergic System in the Prawn Palaemonetes varians (Leach)
Biochem. J., 15, 673 (1973)
- 250) VERNADAKIS, A.
Changes in Nucleic Acid Content and Butyrylcholinesterase Activity in CNS-Structures During the Life-Span of the Chicken
J. of Gerontology, 28, 231 (1973)
- 251) VINCENT, D., MOSKOUTCHENKO, J.F.
Les Cholinestérases (Erythrocytaire et Plasmatique) dans les Anémies Rénales. Action du Traitement par Épuration Extrarénale
Clin. Chim. Acta, 23, 97 (1970)
- 252) VINCENT, D., PLAUCHU, M., PIZOLLO, C.
Cholinesterase, arylesterase et insulinémie
Lyon méd., 227, 4, 310 (1972)
- 253) VINCENT, D., BREYSSSE, R.
Cholinestérase et alpha-2-globulins du sérum humain
Séance, 1159 (1973)
- 254) VOGELBERG, K.H., GRIES, F.A., MISS, H.D.
Die Hyperlipidämie bei chron. Alkoholabusus
Dtsch. med. Wschr., 1, 96.Jg., 13 (1971)
- 255) VORHAUS, L.J., KARK, M.R.
Serum Cholinesterase in Health and Disease
Amer. J. Med., 14, 707 (1953)
- 256) VORHAUS, L.J.
Measurements of Serumcholinesterase-Activity in the Study of Diseases of the Liver and Biliary System
Gastroenterology, 15, 304 (1950)
- 257) RADIA, R.S.
Cholinesterase Levels in Diazinon Poisoning and after Atropine Treatment
J. Indian Med. Assoc., 51, 234 (1972)
- 258) UHRL, P., LASCHLEDER, Th., VOLLMER, J.
Diabetes und Hyperlipoproteinämien
Dtsch. med. Wschr., 99.Jg., 2153 (1974)
- 259) WILLENÖHR, P., SCHMIDT, P., SCHMIDT, P.F.
Synopsis der Leberkrankheiten
G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1974

- 260) WAY, R.C., HUTTON, C.J., KUTTY, K.M.
Relationship between Serum Cholinesterase and Low
Density Lipoproteins in Children with Nephrotic Syndrome
Clin. Biochem., 8, 103 (1975)
- 261) WEBER, H.
Rasche und einfache Ultramikromethode zur Bestimmung
der Serumcholinesterase
Dtsch. med. Wschr., 91, 1927 (1966)
- 262) WEBER, H., WEGMANN, T.
Atlas der Klinischen Enzymologie
G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1969
- 263) WEISS, H., MEYER, M., RUCKPAUL, K.
Einfluß des CO₂-Partialdruckes auf die circulatory-
chromitische Absorption von Plasma-Cholinesterase,
Albumin und Globulin
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 10.Jg., 374 (1972)
- 264) WERNER, M.
Serum Protein Changes During the Acute Phase Reaction
Clin. Chim. Acta, 25, 299 (1969)
- 265) WESCOE, W.C., HUNT, C.C., PIKER, W.F.
Regeneration Rates of Serumcholinesterase in Normal
Individuals and in Patients with liver Damage
Amer. J. Physiol., 149, 549 (1947)
- 266) WETSTONE, H.J.
Studies of Cholinesterase Activity IV. Liver Function
in Pregnancy
Amer. J. Obstet. a. Gynec., 76, 480 (1953)
- 267) WETSTONE, J.H., LaMOTTA, V.R.
The Clinical Stability of Serum Cholinesterase Activity
Clin. Chemistry, 11, 653 (1965)
- 268) WETSTONE, J.H., TENNANT, R., WHITE, V.B.
Studies of Cholinesterase Activity I. Serum Cholinesterase,
Methods and normal Values
Gastroenterology, 33, 41 (1957)
- 269) WETSTONE, J.H., LaMOTTA, V.R.
Studies of Cholinesterase Activity V. Serum Cholinesterase
in Patients with Carcinoma
Ann. Intern. Med., 52, 102 (1960)
- 270) WHITTAKER, V.P., WIJESUNDERA, S.
The Hydrolysis of Succinylcholine by Cholinesterase
Biochem. J., 52, 475 (1952)
- 271) WHITTAKER, M.
The frequency of the Fluoride Resistant Gene in a
Population of British Students
Acta Genet., Basel, 13, 563 (1968)

- 272) WHITTAKER, M.
The Serum Cholinesterase Variants. Differentiation by Means of Formaldehyde
Clin. Chim. Acta, 26, 141 (1960)
- 273) WHITTAKER, M.
Differential Inhibition of Human Serum Cholinesterase with n-Butyl Alcohol: Recognition of new Phenotypes
Acta Genet., Basel, 3, 4, 335 (1968)
- 274) WIESMANN, U.
Klinische Bedeutung der Plasmacholinesterase
Schweiz. Med. Wschr., 13, 27, 422 (1967)
- 275) WILHELM, K., VANDEKAR, M.
Comparison of Methods for Measuring Cholinesterase Inhibition by Carbamates
Bull. Wld. Hlth. Org., 48, 41 (1973)
- 276) WITTER, R.F., ATLANTA, Ph.D.
Measurement of Blood Cholinesterase
Arch. environment. Health, 6, 537 (1963)
- 277) WOLFF, H.
Die Hemmung der Serumcholinesterase durch Cyclophosphamid (Endoxan)
Klin. Wschr., 15, 43.Jg., 819 (1965)
- 278) WOLLENWEBER, J., DOENECKE, P.
Zur Häufigkeit von Hyperlipidämie, Hyperurikämie, DM, Hypertonie und Übergewicht bei arterieller Verschlusskrankheit
Dtsch. med. Wschr. 3, 96.Jg., 103 (1971)
- 279) WOODBURY, D.M.
Other Antiepileptic Drugs - Bromides
In: Antiepileptic Drugs, Raven Press, New York 1972
- 280) WRIGHT, C.I., SARINE, C.J.
The Inactivation of Cholinesterase by Morphine, Dilaudid, Codeine and Desomorphine
J. Pharmacol. Exper. a. Therap., 78, 375 (1943)
- 281) WRIGHT, C.I., SARINE, C.J.
Cholinesterases of Human Erythrocytes and Plasma and their Inhibition by Antimalaria Drugs
J. Pharmacol.a.Exper. Therap., 93, 230 (1948)
- 282) ZSIGMOND, H.K., ROBINS, G.
The Effect of a Series of Anti-Cancer Drugs on Plasma Cholinesterase Activity
Can. Anaesth. Soc. J., 19, 75 (1972)
- 283) HUFF, B., BROGELER, E., FELKNOR, L., MÜLLER, T.
Physicians Desk Reference, Medical Economics Company, Oradell NJ (1973), p. 172

Dankwort

Bei Herrn Priv.Doiz.Dr.W.Guder möchte ich mich sehr für die überaus wertvolle Hilfe und die kritischen Anregungen zur Gestaltung und Ausführung der Arbeit bedanken.

Dem Enzymlabor, insbesondere Fräulein Schleithoff, danke ich für die freundliche Aufnahme und Unterstützung.

Tabellarischer Lebenslauf

Am 14. Juni 1946 in Lindenberg/Allgäu geboren.

Eltern: Hermann Joos, geb. 18. August 1908, Schreinermeister
Agathe Joos, geb. 3. Dezember 1915, Hutnäherin

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schul- und Berufsausbildung:

Sept. 1952 - Juli 1960	Volksschule in Lindenberg/Allgäu
Sept. 1961 - Juli 1964	Kaufmännische Lehre bei Fa. O. Reich, Hutfabrik, Lindenberg/A.
21. Juli 1967	Fachschulreifeprüfung an der Berufs- aufbauschule, Lindau/B.
20. März 1970	Ablegung der Reifeprüfung am Bayern- kolleg in Augsburg
14. April 1971	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München
12. April 1972	Ablegung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung an der Universität München
19. Oktober 1973	Ablegung der ärztlichen Vorprüfung an der Universität München
März 1975	Beginn einer Doktorarbeit am Klinisch- Chemischen Institut des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing
10. Juni 1977	Ablegung der ärztlichen Prüfung an der Universität München
1. September 1977	Beginn der Medizinalassistentenzeit an den Städtischen Kliniken in Fulda, Abteilung Innere Medizin.

